

Student **CONSULT**

[www.studentconsult.com](http://www.studentconsult.com)

Con acceso  
al libro original  
en Internet

JORDE  
CAREY  
BAMSHAD

# GENÉTICA MÉDICA

CUARTA EDICIÓN

[booksmedicos.org](http://booksmedicos.org)





ELSEVIER

Edición en español de la cuarta edición de la obra original en inglés **Medical genetics**.

Copyright © MMX by Mosby, Inc., an imprint of Elsevier Inc.

#### Traducción

Estela Gutiérrez Torres

#### Revisión científica

Dr. Rafael Oliva Virgili

Profesor Titular, Coordinador Unidad Genética, Departamento de Ciencias Fisiológicas I, Facultad de Medicina, Universitat de Barcelona; Consultor, Servicio de Bioquímica y Genética Molecular, Hospital Clínic, Barcelona.

© 2011 Elsevier España, S.L.

Travessera de Gràcia, 17-21 – 08021 Barcelona (España)

#### Fotocopiar es un delito (Art. 270 C.P.)

Para que existan libros es necesario el trabajo de un importante colectivo (autores, traductores, dibujantes, correctores, impresores, editores...). El principal beneficiario de ese esfuerzo es el lector que aprovecha su contenido.

Quien fotocopia un libro, en las circunstancias previstas por la ley, delinque y contribuye a la «no» existencia de nuevas ediciones. Además, a corto plazo, encarece el precio de las ya existentes.

Este libro está legalmente protegido por los derechos de propiedad intelectual. Cualquier uso fuera de los límites establecidos por la legislación vigente, sin el consentimiento del editor, es ilegal. Esto se aplica en particular a la reproducción, fotocopia, traducción, grabación o cualquier otro sistema de recuperación de almacenaje de información.

ISBN edición original: 978-0-323-05373-0

ISBN edición española: 978-84-8086-715-3

Composición y compaginación: Fotoletra, S.A.

Depósito legal: B. 43.445 - 2010

Impreso en España por Grafos

#### Advertencia

La medicina es un área en constante evolución. Aunque deben seguirse unas precauciones de seguridad estándar, a medida que aumenten nuestros conocimientos gracias a la investigación básica y clínica habrá que introducir cambios en los tratamientos y en los fármacos. En consecuencia, se recomienda a los lectores que analicen los últimos datos aportados por los fabricantes sobre cada fármaco para comprobar la dosis recomendada, la vía y duración de la administración y las contraindicaciones. Es responsabilidad ineludible del médico determinar las dosis y el tratamiento más indicado para cada paciente, en función de su experiencia y del conocimiento de cada caso concreto. Ni los editores ni los directores asumen responsabilidad alguna por los daños que pudieran generarse a personas o propiedades como consecuencia del contenido de esta obra.

El editor



## ÍNDICE DE CAPÍTULOS

<b>1 ANTECEDENTES E HISTORIA</b> .....	1	<b>9 INMUNOGENÉTICA</b> .....	176
<b>2 BIOLOGÍA CELULAR BÁSICA: ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DE LOS GENES Y CROMOSOMAS</b> .....	5	<b>10 GENÉTICA DEL DESARROLLO</b> .....	193
<b>3 VARIACIÓN GENÉTICA: SU ORIGEN Y DETECCIÓN</b> .....	26	<b>11 GENÉTICA DEL CÁNCER</b> .....	212
<b>4 HERENCIA AUTOSÓMICA DOMINANTE Y RECESIVA</b> .....	56	<b>12 HERENCIA MULTIFACTORIAL Y ENFERMEDADES COMUNES</b> .....	231
<b>5 MODOS DE HERENCIA LIGADOS AL SEXO Y NO CLÁSICOS</b> .....	76	<b>13 PRUEBAS GENÉTICAS Y TERAPIA GÉNICA</b> .....	258
<b>6 CITOGENÉTICA CLÍNICA: LA BASE CROMOSÓMICA DE LA ENFERMEDAD HUMANA</b> .....	100	<b>14 GENÉTICA Y MEDICINA PERSONALIZADA</b> ..	284
<b>7 GENÉTICA BIOQUÍMICA: TRASTORNOS DEL METABOLISMO</b> .....	128	<b>15 GENÉTICA CLÍNICA Y ASESORAMIENTO GENÉTICO</b> .....	292
<b>8 MAPEO E IDENTIFICACIÓN DE GENES</b> .....	150	<b>GLOSARIO</b> .....	311
		<b>RESPUESTAS A LAS PREGUNTAS DE ESTUDIO</b> .....	328
		<b>ÍNDICE ALFABÉTICO</b> .....	339

**booksmedicos.org**





# Capítulo 1

## ANTECEDENTES E HISTORIA

La genética desempeña un papel cada vez más importante en el ejercicio de la medicina clínica. La genética médica, antaño confinada en buena parte a trastornos relativamente raros que sólo veían algunos especialistas, se está convirtiendo en un componente fundamental de nuestra comprensión de la mayoría de las enfermedades importantes. Éstas no sólo incluyen enfermedades pediátricas, sino también enfermedades adultas comunes como la enfermedad coronaria, la diabetes, muchos cánceres y numerosos trastornos psiquiátricos. Puesto que los genes influyen en todos los componentes del cuerpo humano, la enfermedad genética es relevante para todas las especialidades médicas. Los profesionales sanitarios de hoy en día deben conocer la ciencia de la genética médica.

### ¿QUÉ ES LA GENÉTICA MÉDICA?

La genética médica abarca cualquier aplicación de la genética al ejercicio de la medicina. Así, incluye estudios de la herencia de enfermedades en familias, el mapeo de genes causantes de enfermedad en ubicaciones específicas en cromosomas, el análisis de los mecanismos moleculares a través de los cuales los genes causan enfermedad, y el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad genética. Como consecuencia de los rápidos avances de la genética molecular, el diagnóstico basado en el DNA está disponible para centenares de trastornos hereditarios, y la terapia génica —la inserción de genes normales en pacientes con el fin de corregir la enfermedad genética— está dando resultados prometedores para algunos trastornos. La genética médica también incluye el asesoramiento genético, en el que los pacientes y sus familias reciben información acerca de riesgos, pronósticos y tratamientos.

### ¿POR QUÉ ES IMPORTANTE EL CONOCIMIENTO DE LA GENÉTICA MÉDICA PARA EL PROFESIONAL SANITARIO ACTUAL?

Hay varias razones por las que los profesionales sanitarios deben conocer la genética médica. Las enfermedades genéticas representan un gran porcentaje de la carga de enfermedad total en las poblaciones pediátricas y adultas (tabla 1-1). Este porcentaje seguirá creciendo a medida que aumente nuestro conocimiento de la base genética de la enfermedad. Además, la medicina moderna está poniendo un énfasis cada vez mayor en la prevención. La genética ofrece una base para comprender la composición biológica fundamental del organismo, por lo que permite una mejor comprensión del proceso patológico.

En algunos casos, este conocimiento puede llevar a la prevención del trastorno. También permite un tratamiento más eficaz de la enfermedad. La prevención y el tratamiento eficaz se encuentran entre los objetivos más elevados de la medicina. En los capítulos que siguen se dan numerosos ejemplos de los modos en que la genética contribuye a la consecución de estos objetivos. Pero, en primer lugar, este capítulo revisa los fundamentos en los que se basa la práctica actual.

### RESUMEN HISTÓRICO

La herencia de los rasgos físicos ha sido objeto de curiosidad e interés durante miles de años. Los antiguos hebreos y griegos, así como los eruditos medievales posteriores, describieron muchos fenómenos genéticos y propusieron teorías para explicarlos. Muchas de estas teorías eran incorrectas. Gregor Mendel (fig. 1-1), un monje austríaco que suele considerarse el padre de la genética, hizo progresar este campo de manera significativa gracias a la realización de unos experimentos muy bien diseñados utilizando el guisante como modelo de organismo vivo. A continuación, usó la información experimental obtenida para formular una serie de principios fundamentales de la herencia.

Mendel publicó los resultados de sus experimentos en 1865, en una revista relativamente desconocida. Una de las ironías de la ciencia biológica es que sus descubrimientos, que siguen siendo el fundamento de la genética, recibieron poco reconocimiento durante 35 años. Aproximadamente al mismo tiempo, Charles Darwin formuló sus teorías de la evolución, y el primo de Darwin, Francis Galton, llevó a cabo una extensa serie de estudios genealógicos (concentrándose especialmente en los gemelos) en un intento por comprender la influencia de la herencia en varios rasgos humanos. Ninguno de los científicos conocía la obra de Mendel.

La genética como se conoce hoy en día es en gran parte el resultado de la investigación realizada en el siglo xx. Los principios de Mendel fueron redescubiertos independientemente en 1900 por tres científicos diferentes que trabajaban en tres países distintos. También fue el año en que Landsteiner descubrió el sistema de los grupos sanguíneos ABO. En 1902, Archibald Garrod describió la alcaptonuria como el primer «error congénito del metabolismo». En 1909, Johannsen acuñó el término **gen** para denominar la unidad básica de la herencia.

Las décadas siguientes constituyeron un período de trabajo experimental y teórico considerable. Varios microorganismos, incluyendo a *Drosophila melanogaster* (la mosca de la fruta)



TABLA 1-1

Lista parcial de algunas enfermedades genéticas importantes

Enfermedad	Prevalencia aproximada	Enfermedad	Prevalencia aproximada
<b>Anomalías cromosómicas</b>		<b>Trastornos multifactoriales</b>	
Síndrome de Down	1/700 a 1/1.000	Malformaciones congénitas	
Síndrome de Klinefelter	1/1.000 varones	Labio leporino con o sin fisura palatina	1/500 a 1/1.000
Trisomía 13	1/10.000	Pie zambo ( <i>talipes equinovarus</i> )	1/1.000
Trisomía 18	1/6.000	Defectos cardíacos congénitos	1/200 a 1/500
Síndrome de Turner	1/2.500 a 1/10.000 mujeres	Defectos del tubo neural (espina bífida, anencefalia)	1/200 a 1/1.000
<b>Trastornos monogénicos</b>		Estenosis pilórica	1/300
Poliposis cólica adenomatosa	1/6.000	<b>Enfermedades adultas</b>	
Poliquistosis renal adulta	1/1.000	Alcoholismo	1/10 a 1/20
Deficiencia de $\alpha_1$ -antitripsina	1/2.500 a 1/10.000 (raza blanca)*	Enfermedad de Alzheimer	1/10 (americanos de más de 65 años)
Fibrosis quística	1/2.000 a 1/4.000 (raza blanca)	Trastorno afectivo bipolar	1/100 a 1/200
Distrofia muscular de Duchenne	1/3.500 varones	Cáncer (todos los tipos)	1/3
Hipercolesterolemia familiar	1/500	Diabetes (tipos 1 y 2)	1/10
Síndrome del cromosoma X frágil	1/4.000 varones; 1/8.000 mujeres	Enfermedad coronaria o ictus	1/3 a 1/5
Hemocromatosis (hereditaria)	1/300 raza blanca son homocigotos; aproximadamente 1/1.000 a 1/2.000 están afectados	Esquizofrenia	1/100
Hemofilia A	1/5.000 a 1/10.000 varones	<b>Enfermedades mitocondriales</b>	
Cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis	Hasta 1/200	Síndrome de Kaerns-Sayre	Raro
Enfermedad de Huntington	1/20.000 (raza blanca)	Neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON)	Raro
Síndrome de Marfan	1/10.000 a 1/20.000	Episodios de pseudoictus, encefalopatía mitocondrial y acidosis láctica (MELAS)	Raro
Distrofia miotónica	1/7.000 a 1/20.000 (raza blanca)	Epilepsia mioclónica y fibras rojas desestructuradas (MERRF)	Raro
Neurofibromatosis de tipo 1	1/3.000 a 1/5.000		
Osteogénesis imperfecta	1/5.000 a 1/10.000		
Fenilcetonuria	1/10.000 a 1/15.000 (raza blanca)		
Retinoblastoma	1/20.000		
Drepanocitosis	1/400 a 1/600 raza negra* en América; hasta 1/50 en África central		
Enfermedad de Tay-Sachs	1/3.000 judíos asquenácies		
Talasemia	1/50 a 1/100 (poblaciones del sur de Asia y del perimediterráneo)		

\*El término «raza blanca» se refiere a los individuos de origen europeo que viven en Europa, América, Australia o en cualquier otro lugar. El término «raza negra» se refiere a los individuos de origen africano que viven en África, América o en cualquier otro lugar. Estos términos se utilizan por conveniencia; algunos de los problemas que supone la descripción exacta de las poblaciones humanas se comentan en el capítulo 14.

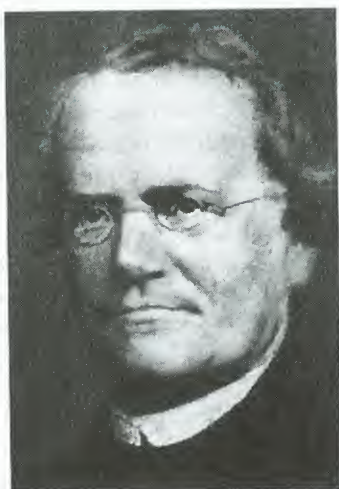


FIGURA 1-1

Gregor Johann Mendel.

(De Raven PH, Johnson GB. *Biology* 3.<sup>a</sup> ed. St Louis: Mosby; 1992.)

y *Neurospora crassa* (moho del pan), sirvieron como sistemas de experimentación en los que estudiar las acciones e interacciones de los genes. Por ejemplo, H. J. Muller demostró las consecuencias genéticas de la radiación ionizante en la mosca del vinagre. Durante esta época, tres figuras principales desarrollaron gran parte de la base teórica de la genética poblacional: Ronald Fisher, J. B. S. Haldane y Sewall Wright. Además, se determinaron los modos de herencia de varias enfermedades genéticas importantes, como la fenilcetonuria, la drepanocitosis, la enfermedad de Huntington y la fibrosis quística. En 1944, Oswald Avery reveló que los genes están compuestos de ácido desoxirribonucleico (DNA).

Probablemente el descubrimiento más significativo de la década de 1950 fue la especificación de la estructura física del DNA por Watson y Francis Crick en 1953. Su artículo inicial, que sólo tenía una página de longitud, constituyó la base de lo que ahora se conoce como genética molecular (el estudio de la estructura y la función de los genes en el nivel molecular). Otro avance significativo de esa década



fue la especificación correcta del número de cromosomas humanos. Desde principios de la década de 1920 se había creído que los humanos tenían 48 cromosomas en cada célula. El número correcto, 46, no se determinó hasta 1956. La capacidad de contar e identificar cromosomas provocó una oleada de nuevos hallazgos en citogenética, incluyendo el descubrimiento en 1959 de que el síndrome de Down está causado por una copia adicional del cromosoma 21.

Los avances tecnológicos sucedidos desde 1960 han producido avances significativos a una velocidad cada vez mayor. Los más espectaculares han tenido lugar en el campo de la genética molecular. Se han mapeado miles de genes en ubicaciones cromosómicas específicas. El Proyecto del Genoma Humano, un proyecto colaborativo iniciado en 1990, aportó la secuencia completa del genoma humano en el año 2003 (el término **genoma** se refiere a la totalidad del DNA de un organismo). Los avances importantes de la tecnología informática han ayudado a descifrar el aluvión de datos generados por este proyecto y otros relacionados. Además del mapeo génico, los genetistas moleculares han localizado los defectos moleculares responsables de varias enfermedades genéticas importantes. Esta investigación ha contribuido en gran medida a nuestro conocimiento de los modos en que los defectos génicos pueden causar enfermedad, abriendo vías a un tratamiento eficaz y a posibles terapias. El próximo decenio promete ser un tiempo de gran emoción y satisfacción.

## TIPOS DE ENFERMEDADES GENÉTICAS

Se calcula que los humanos tenemos aproximadamente entre 20.000 y 25.000 genes. Las alteraciones en cualquiera de estos genes, o en combinaciones de ellos, pueden producir trastornos genéticos. Estos trastornos se clasifican en varios grupos principales:

- **Trastornos cromosómicos**, en los que cromosomas enteros (o grandes segmentos de los mismos) están ausentes, duplicados o muestran alguna otra alteración. Estos trastornos incluyen enfermedades como el síndrome de Down y el síndrome de Turner.
- Trastornos en los que hay un único gen alterado; con frecuencia se los denomina *trastornos mendelianos* o **trastornos monogénicos**. Ejemplos muy conocidos son la fibrosis quística, la drepanocitosis y la hemofilia.
- **Trastornos multifactoriales**, que tienen su origen en una combinación de múltiples causas genéticas y ambientales. Muchas anomalías congénitas, como el labio leporino y la fisura palatina, así como muchos trastornos adultos, incluyendo la enfermedad coronaria y la diabetes, pertenecen a esta categoría.

- **Trastornos mitocondriales**, un número relativamente pequeño de enfermedades causadas por alteraciones del pequeño cromosoma mitocondrial.

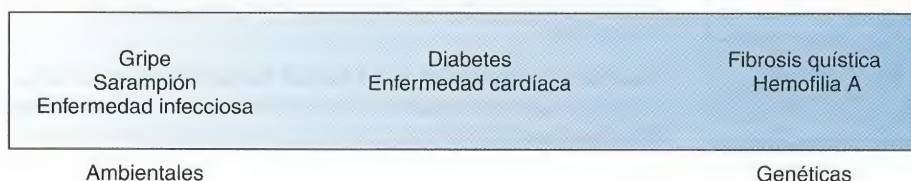
En la tabla 1-1 se dan algunos ejemplos de cada uno de estos tipos de enfermedades.

De estas clases principales de enfermedades, los trastornos monogénicos son los que probablemente han recibido más atención. Estos trastornos se clasifican en función del modo en que se heredan en las familias: autosómico dominante, autosómico recesivo o ligado al cromosoma X. Estos modos de herencia se describen extensamente en los capítulos 4 y 5. La primera edición del *Mendelian Inheritance in Man* de McKusick, publicado en 1966, sólo enumeraba 1.368 rasgos autosómicos y 119 rasgos ligados al cromosoma X. Hoy en día, la versión en línea del compendio de McKusick contiene más de 19.000 entradas, de las cuales más de 18.000 son autosómicas, más de 1.000 son ligadas al cromosoma X, 57 ligadas al cromosoma Y y 63 se localizan en el cromosoma mitocondrial. Se han identificado las variantes del DNA responsables de más de 2.500 de estos rasgos, la mayoría de los cuales constituyen enfermedades heredadas. Con los avances continuos, de buen seguro estas cifras crecerán.

Aunque algunos trastornos genéticos, sobre todo los trastornos monogénicos, están muy determinados por los genes, muchos otros son el resultado de múltiples factores genéticos y no genéticos. Por tanto, puede pensarse que las enfermedades genéticas se sitúan en un *continuum* (fig. 1-2), en el que trastornos como la fibrosis quística y la distrofia muscular de Duchenne se encuentran en un extremo (muy determinados por los genes), mientras que trastornos como el sarampión se encuentran en el otro (muy determinados por el entorno). Muchos de los trastornos más prevalentes, incluyendo numerosas anomalías congénitas y muchas enfermedades habituales como la diabetes, la hipertensión, la enfermedad coronaria y el cáncer, están situados en algún punto central del *continuum*. Estas enfermedades son los productos de diversos grados de influencias genéticas y ambientales.

## IMPACTO CLÍNICO DE LA ENFERMEDAD GENÉTICA

Las enfermedades genéticas a veces se perciben como algo tan raro que el profesional sanitario medio sólo las encontrará en contadas ocasiones. A medida que avanzan el conocimiento y la tecnología, se hace más evidente que esto está lejos de ser cierto. Hace menos de un siglo, las enfermedades de causa mayormente no genética (esto es, las causadas por la desnutrición, las condiciones insalubres y los patógenos) representaban la gran mayoría de las muertes en la población infantil. No obstante, durante el siglo xx la salud pública mejoró considerablemente. En consecuencia, las enfermedades genéticas han pasado a representar un porcentaje creciente



**FIGURA 1-2**

*Continuum* de las causas de enfermedad. Algunas enfermedades (p. ej., la fibrosis quística) están muy determinadas por los genes, mientras que otras (p. ej., las enfermedades infecciosas) están muy determinadas por el ambiente.



TABLA 1-2

Porcentajes de muertes en edad infantil en los hospitales del Reino Unido atribuibles a causas no genéticas y genéticas

Causa	Londres 1914	Londres 1954	Newcastle 1966	Edimburgo 1976
<b>No genéticas*</b>				
Todas las causas	83,5	62,5	58,0	50,0
<b>Genéticas</b>				
Monogénicas	2,0	12,0	8,5	8,9
Cromosómicas	–	–	2,5	2,9
Multifactoriales	14,5	25,5	31,0	38,2

*\*Infecciones, por ejemplo.  
(Datos procedentes de Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE, Korf BR. Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics. Londres: Churchill Livingstone; 2007.)*

de las muertes en niños en los países desarrollados. Por ejemplo, el porcentaje de muertes pediátricas con causa genética en diversos hospitales del Reino Unido aumentó del 16,5% en 1914 hasta el 50% en 1976 (tabla 1-2).

Además de contribuir a una gran proporción de las muertes en edad infantil, las enfermedades genéticas representan un gran porcentaje de los ingresos en hospitales pediátricos. Por ejemplo, un estudio de hospitales de Seattle reveló que el 27% de todos los pacientes pediátricos ingresados presentaban un trastorno genético, y un estudio de los ingresos en un importante hospital pediátrico de México puso de manifiesto que el 37,8% estaban relacionados con una enfermedad genética o «parcialmente genética».

Otra manera de evaluar la importancia de las enfermedades genéticas es preguntarnos: ¿qué porcentaje de las personas de la población general presentan un trastorno genético? No es una pregunta tan sencilla como podría parecer. Diversos factores pueden influir en la respuesta. Por ejemplo, algunas enfermedades están presentes con mayor frecuencia en ciertos grupos étnicos. La fibrosis quística es especialmente frecuente en los individuos de raza blanca, mientras que la drepanocitosis es habitual sobre todo en los africanos. Algunas enfermedades son

TABLA 1-3

Prevalencia aproximada de la enfermedad genética en la población general

Tipo de enfermedad genética	Prevalencia durante toda la vida por cada 1.000 personas
Autosómica dominante	3-9,5
Autosómica recesiva	2-2,5
Ligada al cromosoma X	0,5-2
Trastorno cromosómico	6-9
Malformación congénita*	20-50
Total	31,5-73

*\*Congénito significa «presente en el nacimiento». Se cree que la mayoría de las malformaciones congénitas son multifactoriales y, por tanto, probablemente tienen componentes tanto genéticos como ambientales.*

más frecuentes en los ancianos. Por ejemplo, el cáncer de colon, el cáncer de mama y la enfermedad de Alzheimer están causados por genes dominantes en una pequeña fracción (5-10%) de los casos, pero no suelen manifestarse hasta etapas tardías de la vida. Las estimaciones de la prevalencia de estas enfermedades genéticas serían más elevadas en una población anciana. Las variaciones en las prácticas diagnósticas y de registro también pueden provocar variaciones en las estimaciones de la prevalencia. En consecuencia, las cifras de prevalencia que se dan en la tabla 1-3 se presentan en forma de intervalos bastante amplios. Teniendo en cuenta estos motivos de variación, resulta notable que una enfermedad genética reconocible se diagnostique en el 3-7% de la población en algún momento. Esta tabulación no incluye la mayoría de los casos de las enfermedades adultas más frecuentes, como la enfermedad coronaria, la diabetes y el cáncer, aunque se sabe que estas enfermedades también tienen componentes genéticos. Si se incluyen estas patologías, el impacto clínico de la enfermedad genética es más que considerable.

### Bibliografía recomendada

- Baird PA, Anderson TW, Newcombe HB, Lowry RB. Genetic disorders in children and young adults: a population study. *Am J Hum Genet* 1988;42:677-93.
- Dunn LC. *A Short History of Genetics*. Nueva York: McGraw-Hill, 1965.
- McKusick VA. History of medical genetics. In: Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE, Korf BR (eds): *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics*, 5.ª ed., Vol. 1. Londres: Churchill Livingstone; 2007, pp. 3-32.
- Passarge E. *Color Atlas of Genetics*, 3.ª ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2007.
- Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE, Korf BR. *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics*, 5.ª ed. Londres: Churchill Livingstone, 2007.
- Scriver CR, Sly WS, Childs G, et al. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8.ª ed. Nueva York: McGraw-Hill, 2001.
- Seashore MS, Wappner RS. *Genetics in Primary Care and Clinical Medicine*. Stamford, Conn: Appleton & Lange, 1996.
- Watson JD, Crick FHC. Molecular structure of nucleic acids: A structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature* 1953;171:737.

### Recursos en Internet

- Dolan DNA Learning Center, Cold Spring Harbor Laboratory (un útil recurso en línea para aprender y revisar principios básicos) <http://www.dnalc.org/>
- Genetic Science Learning Center (otro útil recurso en línea para aprender y revisar principios genéticos básicos) <http://gslc.genetics.utah.edu/>
- Hitos en la historia de la genética [http://cogweb.ucla.edu/EP/DNA\\_history.html](http://cogweb.ucla.edu/EP/DNA_history.html)
- Recursos educativos del National Human Genome Research Institute <http://www.genome.gov/Education>
- Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) (catálogo y descripción exhaustivos de los trastornos monogénicos) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/>
- University of Kansas Medical Center Genetics Education Center (un gran número de enlaces a útiles sitios educativos sobre genética) <http://www.kumc.edu/gec/>



## Capítulo 2

# BIOLOGÍA CELULAR BÁSICA: ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DE LOS GENES Y CROMOSOMAS

booksmedicos.org

Todas las enfermedades genéticas implican defectos en el nivel celular. Por esta razón, para comprender la enfermedad genética es necesario comprender asimismo la biología celular básica. Los errores pueden darse en la replicación del material genético o en la traducción de los genes en proteínas. Con frecuencia estos errores resultan en trastornos monogénicos. Además, los errores que tienen lugar durante la división celular pueden provocar errores que afectan a cromosomas enteros. Con el fin de proporcionar la base para entender estos errores y sus consecuencias, el presente capítulo se centra en los procesos mediante los cuales los genes se replican y traducen en proteínas, así como el proceso de la división celular.

En el siglo XIX, los estudios microscópicos de células llevaron a los científicos a sospechar que el núcleo de la célula (fig. 2-1) contenía la base de los mecanismos de la herencia. Hallaron que la **cromatina**, la sustancia que confiere al núcleo un aspecto granuloso, es observable en los núcleos de las células que no se dividen. Inmediatamente antes de que una célula sufra una división, la cromatina se condensa para formar cuerpos discretos y de tinción oscura denominados **cromosomas** (de los términos griegos para «cuerpos coloreados»). Con el redescubrimiento de los experimentos de reproducción de Mendel a principios del siglo XX, pronto se hizo evidente que los cromosomas contienen **genes**. Los genes se transmiten de padres a hijos y se consideran la unidad básica de la herencia. A través de la transmisión de genes se heredan en las familias los rasgos físicos tales como el color de los ojos. Las enfermedades también pueden transmitirse por herencia genética.

Físicamente, los genes están compuestos de **ácido desoxirribonucleico (DNA, del inglés *deoxyribonucleic acid*)**. El DNA aporta la información genética de todas las proteínas del cuerpo. Así, en última instancia, los genes influyen en todos los aspectos de la estructura y la función del cuerpo. Se calcula que los humanos tienen entre 20.000 y 25.000 genes (secuencias de DNA que codifican para el **ácido ribonucleico [RNA]** o proteínas). Un error (o **mutación**) en uno de estos genes provoca con frecuencia una enfermedad genética reconocible.

▶ **Los genes, la unidad básica de la herencia, se encuentran en los cromosomas y están compuestos de DNA.**

Cada célula somática humana (las células que no son gametos, es decir, espermatozoides u óvulos) contiene 23 pares de cromosomas diferentes, con un total de 46. Un miembro de

cada par deriva del padre del individuo y el otro deriva de la madre. Uno de los pares de cromosomas está formado por los **cromosomas sexuales**. En los varones normales, los cromosomas sexuales son un cromosoma Y heredado del padre y un cromosoma X heredado de la madre. En las mujeres normales hay dos cromosomas X, heredados uno de cada progenitor. Los otros 22 pares de cromosomas son **autosomas**. Se dice que los miembros de cada par de autosomas son **homólogos** porque su DNA es muy similar. Los cromosomas X e Y no son homólogos entre sí.

Las células somáticas, que tienen dos cromosomas cada una, son células **diploides**. Los gametos humanos tienen el número **haploide** de cromosomas, 23. El número diploide de cromosomas se mantiene en las generaciones sucesivas de células somáticas mediante el proceso de la **mitosis**, mientras que el número haploide se obtiene con el proceso de la **meiosis**. Ambos procesos se describen en detalle en un punto posterior de este capítulo.

▶ **Las células somáticas son diploides, ya que tienen 23 pares de cromosomas (22 pares de autosomas y un par de cromosomas sexuales). Los gametos son haploides y tienen un total de 23 cromosomas.**

### DNA, RNA Y PROTEÍNAS: HERENCIA EN EL NIVEL MOLECULAR

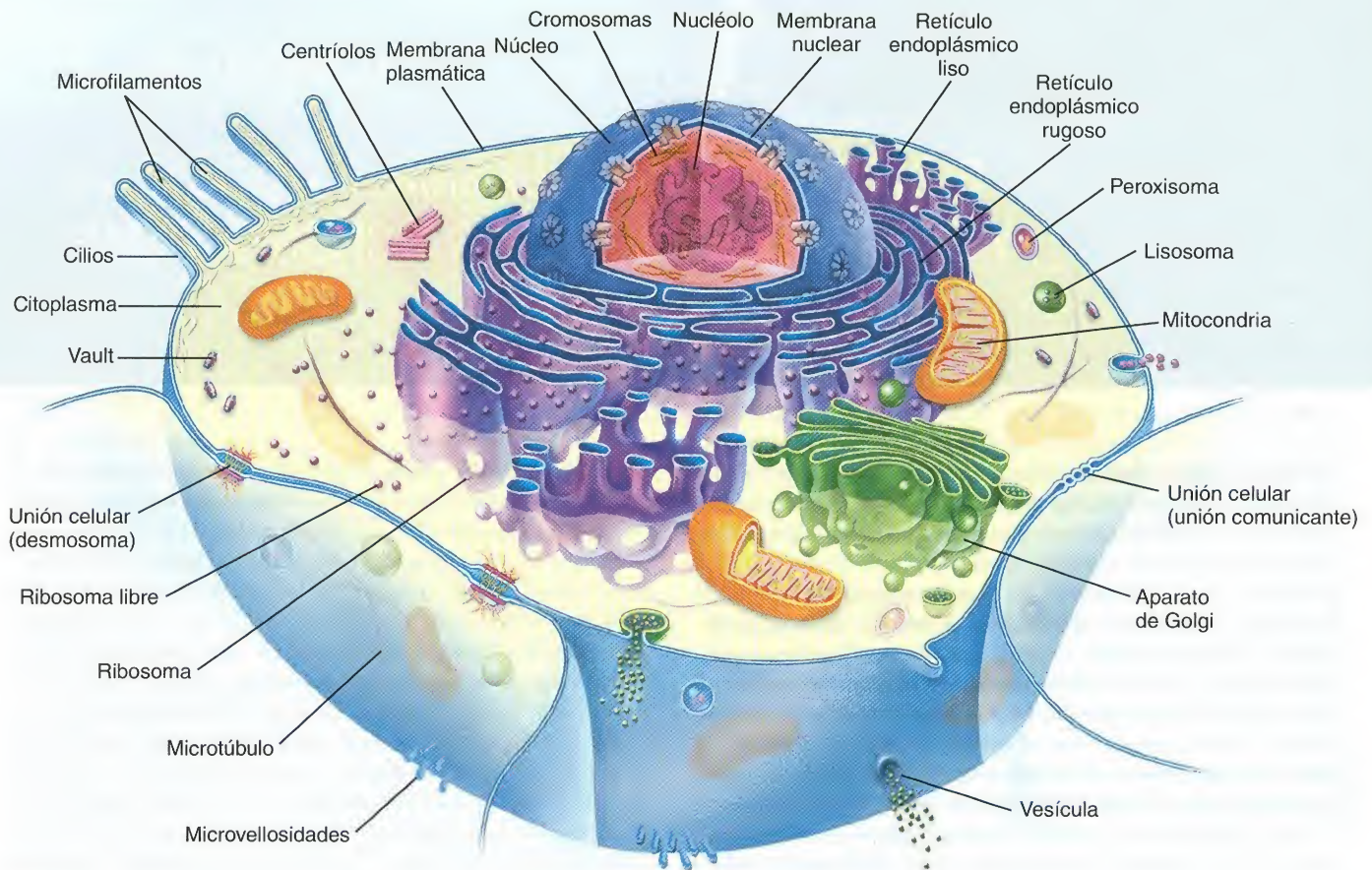
#### DNA

##### Composición y estructura del DNA

La molécula del DNA tiene tres componentes básicos: un azúcar tipo pentosa, la desoxirribosa; un grupo fosfato, y cuatro tipos de **bases nitrogenadas** (denominadas así porque pueden combinarse con iones de hidrógeno en soluciones ácidas). Dos de las bases, la **citocina** y la **timina**, poseen una estructura básica en anillo sencillo formado por un esqueleto nitrógeno-carbono y se denominan **pirimidinas**. Las otras dos bases, la **adenina** y la **guanina**, están formadas por anillos dobles de carbono y nitrógeno y se denominan **purinas** (fig. 2-2). Las cuatro bases suelen representarse por sus primeras letras: C, T, A y G.

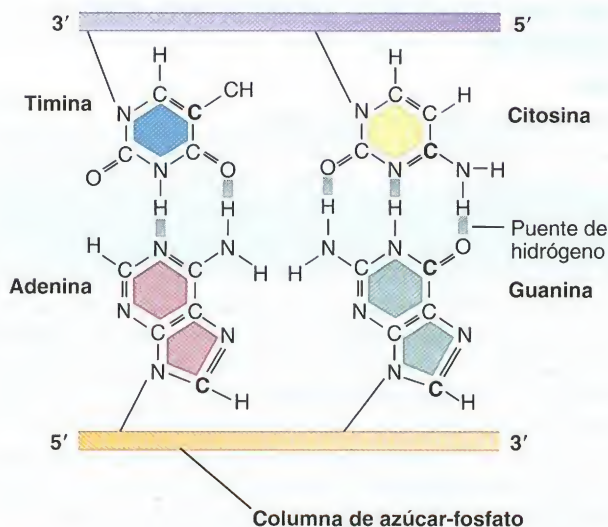
Una de las contribuciones de Watson y Crick a mediados del siglo XX fue demostrar el modo en que estos tres componentes se ensamblan físicamente para formar el DNA. Propusieron el ahora famoso modelo de la **doble hélice**, en el cual el DNA puede verse como una escalera helicoidal con uniones químicas en los peldaños (fig. 2-3). Los dos lados de



**FIGURA 2-1**

La anatomía de la célula.

(De McCance KL, Huether SE. *Pathophysiology: The Biologic Basis for Disease in Adults and Children*. 5.ª ed. St. Louis: Mosby; 2006.)

**FIGURA 2-2**

Estructura química de las cuatro bases, que muestra los puentes de hidrógeno entre los pares de bases. Entre los pares citosina-guanina se forman tres puentes de hidrógeno y entre los pares adenina-timina se forman dos enlaces.

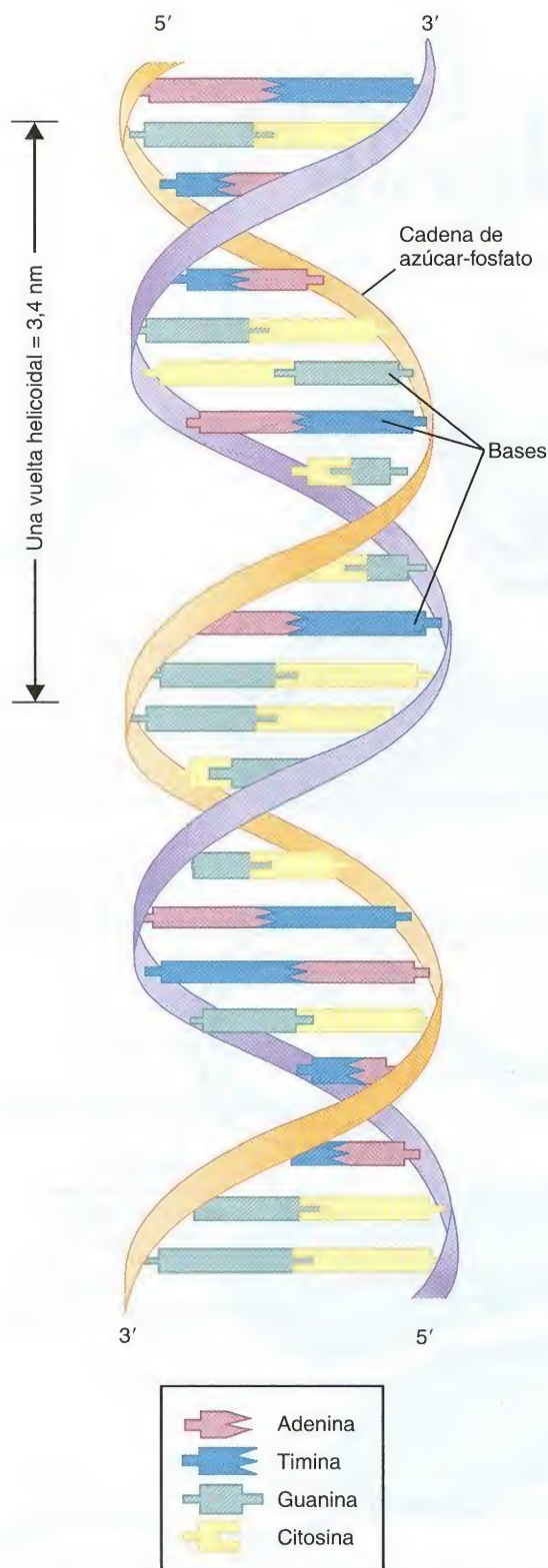
la escalera están integrados por los componentes de azúcar y fosfato, unidos por enlaces fosfodiéster sólidos. Proyectándose a ambos lados de la escalera, a intervalos regulares, están las bases nitrogenadas. La base que se proyecta desde un lado está unida a la que se proyecta desde el otro por enlaces de hidrógeno relativamente débiles (puentes de hidrógeno). Por tanto, las bases nitrogenadas emparejadas forman los peldaños de la escalera.

La figura 2-2 ilustra los enlaces químicos entre las bases y muestra que los extremos de la escalera terminan en 3' o 5'. Esta nomenclatura deriva del orden en el que están numerados los cinco átomos de carbono que componen la desoxirribosa. Cada subunidad de DNA, que consiste en una desoxirribosa, un grupo fosfato y una base, se denomina **nucleótido**.

Las diferentes secuencias de bases de nucleótidos (p. ej., ACCAAGTGC) especifican diferentes proteínas. La especificación de las numerosas proteínas del cuerpo debe requerir una gran cantidad de información genética. En realidad, cada célula humana haploide contiene aproximadamente 3.000 millones de pares de nucleótidos, información más que suficiente para especificar la composición de todas las proteínas humanas.

**Los componentes más importantes del DNA son las cuatro bases de nucleótidos: adenina, timina, citosina y guanina. El DNA tiene la estructura de una doble hélice.**




**FIGURA 2-3**

La doble hélice del DNA, con la cadena de azúcar-fosfato y bases nitrogenadas.

### Plegamiento y superhelicidad del DNA

Normalmente, las ilustraciones de los manuales describen el DNA como una molécula en doble hélice que continúa en una línea larga y recta. No obstante, si el DNA de una célula realmente estuviera extendido de esta manera, tendría unos dos

metros de longitud. Para plegar todo este DNA en el diminuto núcleo de una célula, se enrolla a diferentes niveles. En primer lugar, el DNA se envuelve alrededor de una partícula núcleo formada por proteínas **histonas** para formar el **nucleosoma** (fig. 2-4). Aproximadamente entre 140 y 150 bases de DNA envuelven cada núcleo (octámero) de histonas, y luego entre 20 y 60 bases adicionales forman un elemento separador antes del siguiente complejo de nucleosoma. Los nucleosomas forman a su vez un **solenoides helicoidal**; cada vuelta del solenoide incluye unos seis nucleosomas. Los solenoides se organizan en **asas de cromatina**, que están fijados a un esqueleto proteico. Cada una de estas asas contiene aproximadamente 100.000 pares de bases (pb) o 100 kilobases (kb) de DNA. El resultado final de esta torsión y replegamiento es que el DNA, en su máxima fase de condensación, tiene una longitud de apenas 1/10.000 de la que tendría si se extendiera por completo.

El DNA es una estructura altamente superenrollada. Esta torsión se da en varios niveles: el nucleosoma, el solenoide y las asas de 100 kb.

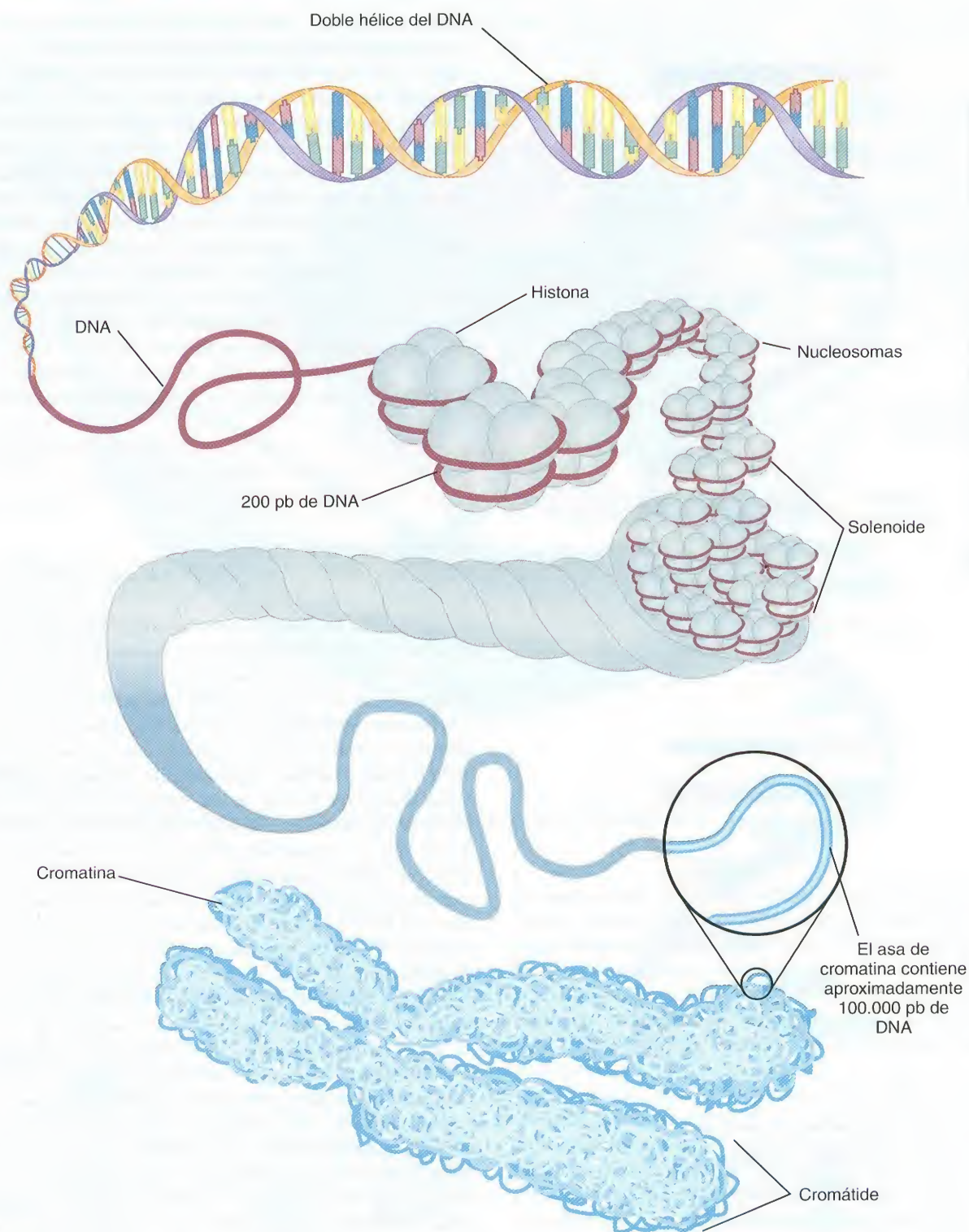
### Replicación del DNA

Cuando las células se dividen para hacer copias de sí mismas, es necesario crear copias idénticas del DNA e incorporarlas a las nuevas células. Esto es esencial si el DNA debe servir de material genético fundamental. La **replicación** del DNA empieza cuando se rompen los enlaces débiles de puente de hidrógeno entre las bases, produciendo hebras únicas de DNA con bases no emparejadas. El emparejamiento invariable de la adenina con la timina y de la guanina con la citosina, denominado **emparejamiento o apareamiento de bases complementarias**, constituye la clave de una replicación exacta. El principio del emparejamiento de bases complementarias determina que la base no emparejada sólo atraerá a un nucleótido libre si ese nucleótido tiene la base complementaria adecuada. Por ejemplo, una porción de una hebra simple con la secuencia de bases ATTGCT se unirá a una serie de nucleótidos libres con las bases TAACGA. Se dice que la hebra simple actúa como **plantilla** o **molde** sobre la que se construye la hebra complementaria. Cuando la replicación está completa, se forma una nueva molécula bicatenaria idéntica a la original (fig. 2-5).

Varias enzimas diferentes intervienen en la replicación del DNA. Una enzima desenrolla la doble hélice y otra mantiene separadas las hebras. Una enzima más, la **DNA polimerasa**, recorre la hebra simple de DNA, añadiendo nucleótidos libres hasta el extremo 3' de la nueva hebra. Los nucleótidos sólo pueden añadirse hasta el extremo 3' de la hebra, por lo que la replicación siempre va desde el extremo 5' hasta el 3'. Cuando se alude a la orientación de las secuencias en un gen, la dirección 5' se denomina **secuencia hacia arriba**, y la dirección 3', **secuencia hacia abajo**.

Además de añadir nuevos nucleótidos, la DNA polimerasa realiza una parte de un proceso de **revisión** en el que se comprueba que los nucleótidos recientemente añadidos son realmente complementarios a la base de la plantilla. En caso contrario, el nucleótido se extrae y reemplaza por una base del nucleótido complementario correcto. Este proceso aumenta sustancialmente la exactitud de la replicación del DNA. Cuando un error de replicación del DNA no se repara correctamente, se produce una **mutación**. Tal como veremos en el capítulo 3, muchas de estas mutaciones causan enfermedades genéticas.



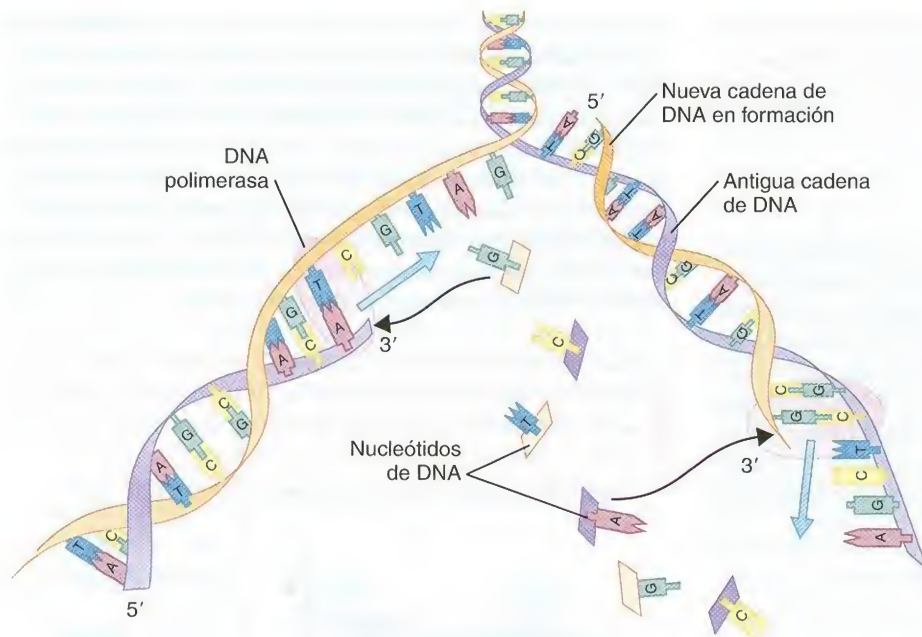
**FIGURA 2-4**

Niveles de plegamiento en el DNA. El DNA se enrolla en torno a histonas para formar nucleosomas. Éstas se organizan en solenoides, que a su vez componen las asas de cromatina.

La replicación del DNA depende fundamentalmente del principio del emparejamiento de bases complementarias. Esto permite a una hebra simple de la molécula bicatenaria del DNA formar una plantilla para la síntesis de una nueva hebra complementaria.

La velocidad de la replicación del DNA en humanos, de unos 40 o 50 nucleótidos por segundo, es relativamente lenta. En las bacterias, la velocidad es mucho mayor, alcanzando de 500 a 1.000 nucleótidos por segundo. Considerando que algunos cromosomas humanos tienen hasta 250 millones de



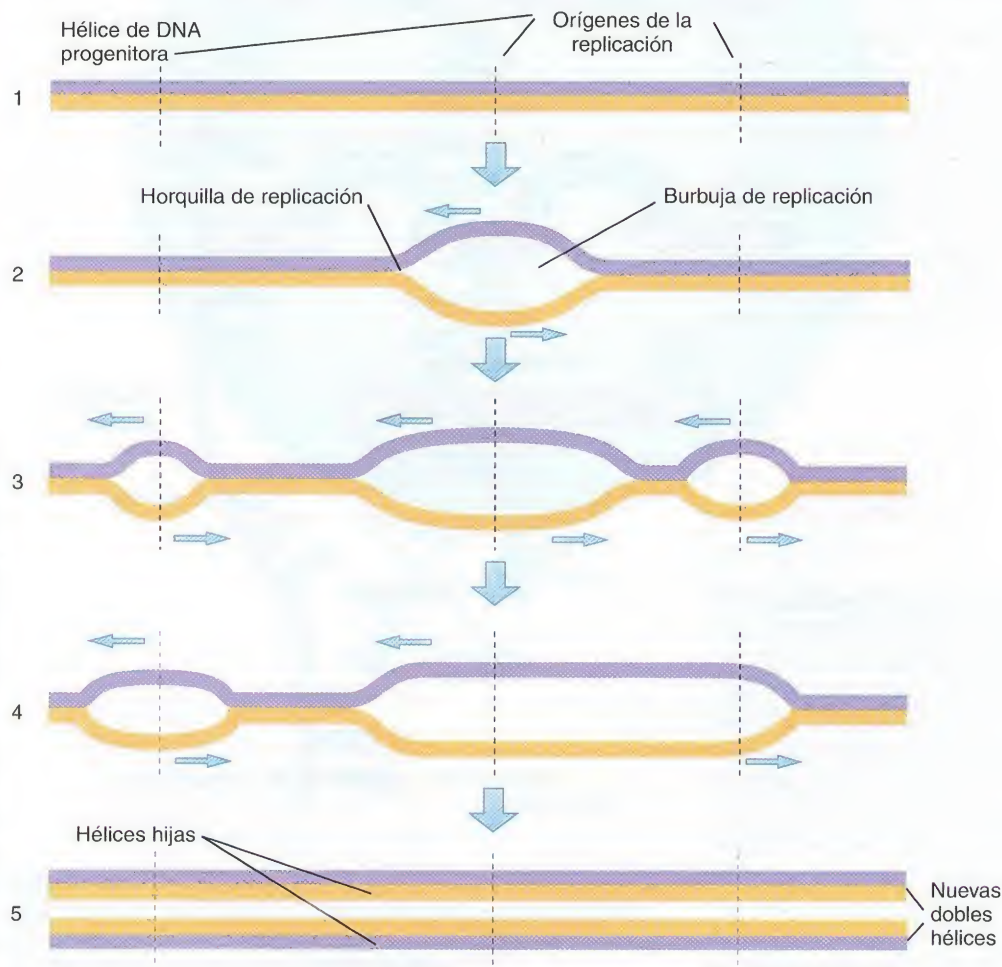


**FIGURA 2-5**

Replicación del DNA. Los enlaces de hidrógeno entre las dos hebras originales se rompen, permitiendo que las bases de cada hebra experimenten emparejamiento de bases complementarias con bases libres. Este proceso, que avanza en dirección de 5' a 3' en cada hebra, forma dos nuevas hebras dobles de DNA.

nucleótidos, la replicación requeriría una cantidad de tiempo extraordinaria si se produjera linealmente de un extremo del cromosoma al otro: para un cromosoma de este tamaño, una única ronda de replicación llevaría casi dos meses. Sin embargo, la replicación se inicia en muchos puntos distintos

del cromosoma, denominados **orígenes de la replicación**. Las múltiples separaciones de las hebras de DNA resultantes se llaman **burbujas de replicación** (fig. 2-6). Al tener lugar simultáneamente en muchos sitios distintos del cromosoma, el proceso de replicación puede avanzar mucho más rápido.



**FIGURA 2-6**

Se forman burbujas de replicación en múltiples puntos de la hebra de DNA, lo que permite que la replicación avance con mayor rapidez.



Las burbujas de replicación permiten que la replicación del DNA tenga lugar en múltiples sitios del cromosoma, lo que acelera en gran medida el proceso de replicación.

### De los genes a las proteínas

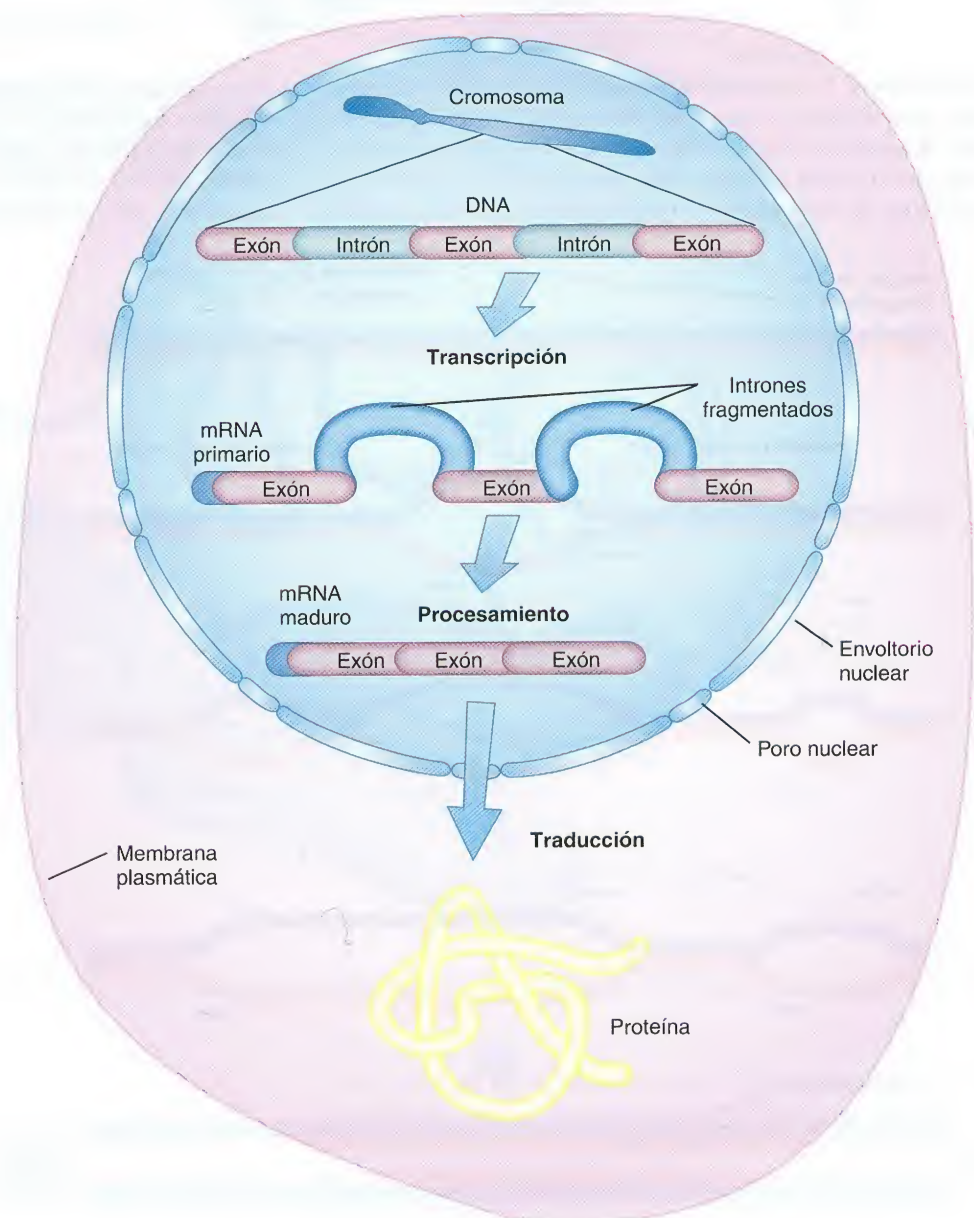
Mientras que el DNA se forma y replica en el núcleo celular, la síntesis de las proteínas tiene lugar en el citoplasma. La información contenida en el DNA debe llegar al citoplasma, donde se utiliza para dictar la composición de las proteínas. Esto implica dos procesos: transcripción y traducción. En resumen, el código del DNA se transcribe en RNA mensajero (mRNA), que a continuación deja el núcleo para traducirse en proteínas. Estos procesos, resumidos en la figura 2-7, se analizan extensamente en un punto posterior de este capítulo. La

transcripción y la traducción están mediadas por el RNA), un tipo de ácido nucleico químicamente similar al DNA. Como el éste, el RNA está compuesto de azúcares, grupos fosfato y bases nitrogenadas. Difiere del DNA en que el azúcar es ribosa y no desoxirribosa, y en que una de sus cuatro bases es el uracilo y no la timina. El uracilo tiene una estructura similar a la timina y, al igual que ésta, puede emparejarse con la adenina. Otra diferencia entre el RNA y el DNA es que, mientras que el DNA suele aparecer en forma de hebra doble, normalmente el RNA se da en forma de hebra simple.

Las secuencias de DNA codifican las proteínas mediante los procesos de transcripción y traducción. En ambos procesos interviene el RNA, una molécula monocatenaria similar al DNA excepto en que tiene un azúcar ribosa en lugar de desoxirribosa y una base de uracilo en lugar de timina.

**FIGURA 2-7**

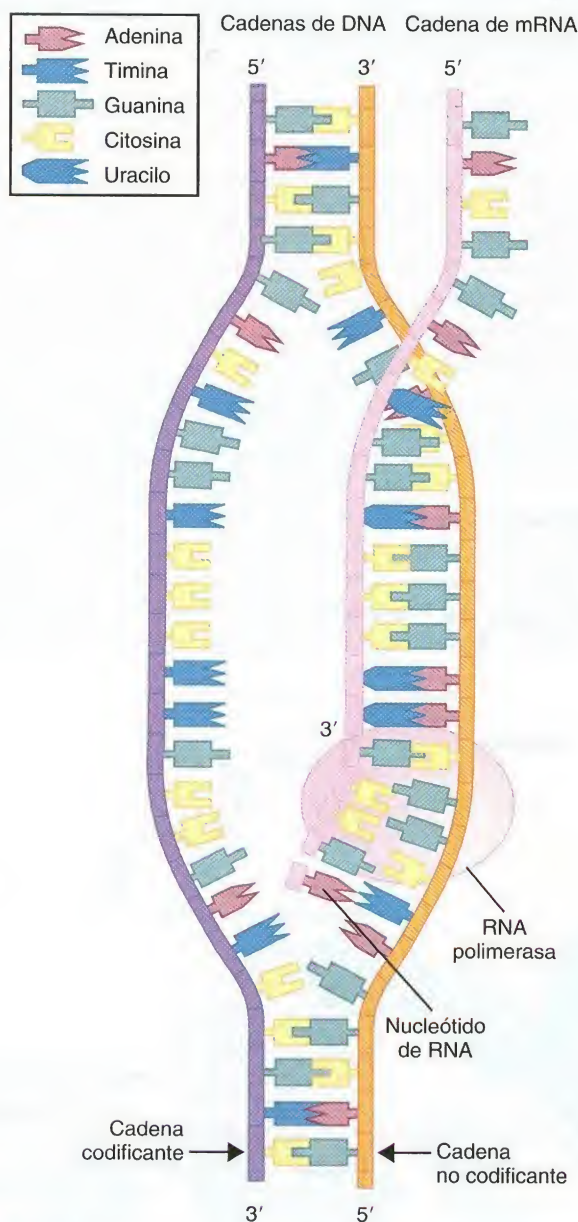
Resumen de los pasos que van del DNA a las proteínas. La replicación y la transcripción tienen lugar en el núcleo celular. A continuación, el mRNA se transporta al citoplasma, donde se produce la traducción del mRNA a la secuencia de aminoácidos que componen una proteína.





## Transcripción

La **transcripción** es el proceso mediante el cual se forma una secuencia de RNA a partir de una plantilla de DNA (fig. 2-8). El tipo de RNA producido por el proceso de transcripción es **mRNA**. Para iniciar una transcripción de mRNA, una de las enzimas **RNA polimerasa** (RNA polimerasa II) se une a un lugar **activador** en el DNA (un activador es una secuencia de nucleótidos situada inmediatamente molécula arriba de un gen). La RNA polimerasa separa entonces una parte de las hebras de DNA, exponiendo bases de DNA no unidas. Una de las dos hebras de DNA hace de plantilla para la secuencia de nucleótidos del mRNA. Aunque en principio cualquier hebra de DNA podría hacer de plantilla para la síntesis de mRNA, sólo una es escogida en una región determinada del cromoso-



**FIGURA 2-8**

Transcripción del DNA en mRNA. La RNA polimerasa II avanza por la hebra de DNA en dirección de 3' a 5', formando una hebra de nucleótidos de mRNA que es complementaria a la hebra de la plantilla de DNA.

ma. Esta elección está determinada por la secuencia activadora, que orienta la RNA polimerasa en una dirección específica de la secuencia de DNA. Puesto que la molécula de mRNA sólo puede sintetizarse en dirección de 5' a 3', el activador, al especificar la direccionalidad, determina qué hebra de DNA actúa de plantilla. La hebra de DNA que hace de plantilla se denomina también hebra **no codificante**. La RNA polimerasa avanza en dirección de 3' a 5' por la hebra plantilla del DNA, montando la hebra complementaria de mRNA de 5' a 3' (v. fig. 2-8). Debido al emparejamiento de bases complementarias, la secuencia de nucleótidos de mRNA es idéntica a la hebra de DNA que no hace plantilla —la **hebra codificante**— excepto, evidentemente, por la sustitución de la timina por el uracilo.

Poco después del inicio de la síntesis de RNA, al extremo 5' de la molécula creciente de RNA se añade un nucleótido de guanina químicamente modificado. Al parecer, esta **caperuza 5'** ayuda a prevenir que la molécula de RNA se degrade durante la síntesis y, más tarde, ayuda a indicar la posición inicial para la traducción de la molécula de mRNA a proteína. La transcripción continúa hasta que se llega a un grupo de bases denominado **secuencia de terminación**. Cerca de este punto se añade una serie de entre 100 y 200 bases de adenina al extremo 3' de la molécula de RNA. Esta estructura, denominada **cola poli(A)**, puede intervenir en la estabilización de la molécula de mRNA para que no se degrade cuando llegue al citoplasma. Normalmente, la RNA polimerasa sigue transcribiendo DNA durante varios miles de bases adicionales, pero las bases de mRNA que se unen tras la cola poli(A) se pierden. Por último, las hebras de DNA y la RNA polimerasa se separan de la hebra de RNA, dejando una única hebra de mRNA transcrito. Esta molécula de mRNA se denomina **transcrito primario**.

En algunos genes humanos, como el causante de la distrofia muscular de Duchenne, existen varios activadores distintos situados en diferentes partes del gen. Así, la transcripción del gen puede iniciarse en lugares diferentes, lo que provoca la producción de proteínas ligeramente distintas. Esto permite a una misma secuencia génica codificar las variaciones de una proteína en diferentes tejidos (p. ej., tejido muscular o tejido cerebral).

**En el proceso de transcripción, la RNA polimerasa II se une a un lugar activador cerca del extremo 5' de un gen en la hebra no codificante y, mediante el emparejamiento de bases complementarias, ayuda a producir una hebra de mRNA a partir de la hebra de DNA no codificante.**

## Transcripción y regulación de la expresión génica

Algunos genes se transcriben en todas las células del cuerpo. Estos **genes de mantenimiento** (genes *house-keeping*, en inglés) codifican productos necesarios para el mantenimiento y el metabolismo celular. La mayoría de los genes, sin embargo, sólo se transcriben en tejidos específicos en momentos concretos. Por tanto, en la mayoría de las células sólo se transcribe activamente una pequeña fracción de los genes. Esta especificidad explica por qué hay una gran variedad de tipos celulares distintos que hacen diferentes productos proteínicos, aun cuando casi todas las células tienen exactamente la misma secuencia de DNA. Por ejemplo, los genes de la globina se transcriben en los progenitores de los eritrocitos (donde ayudan a formar



la hemoglobina) y los genes receptores de la lipoproteína de baja densidad se transcriben en células hepáticas.

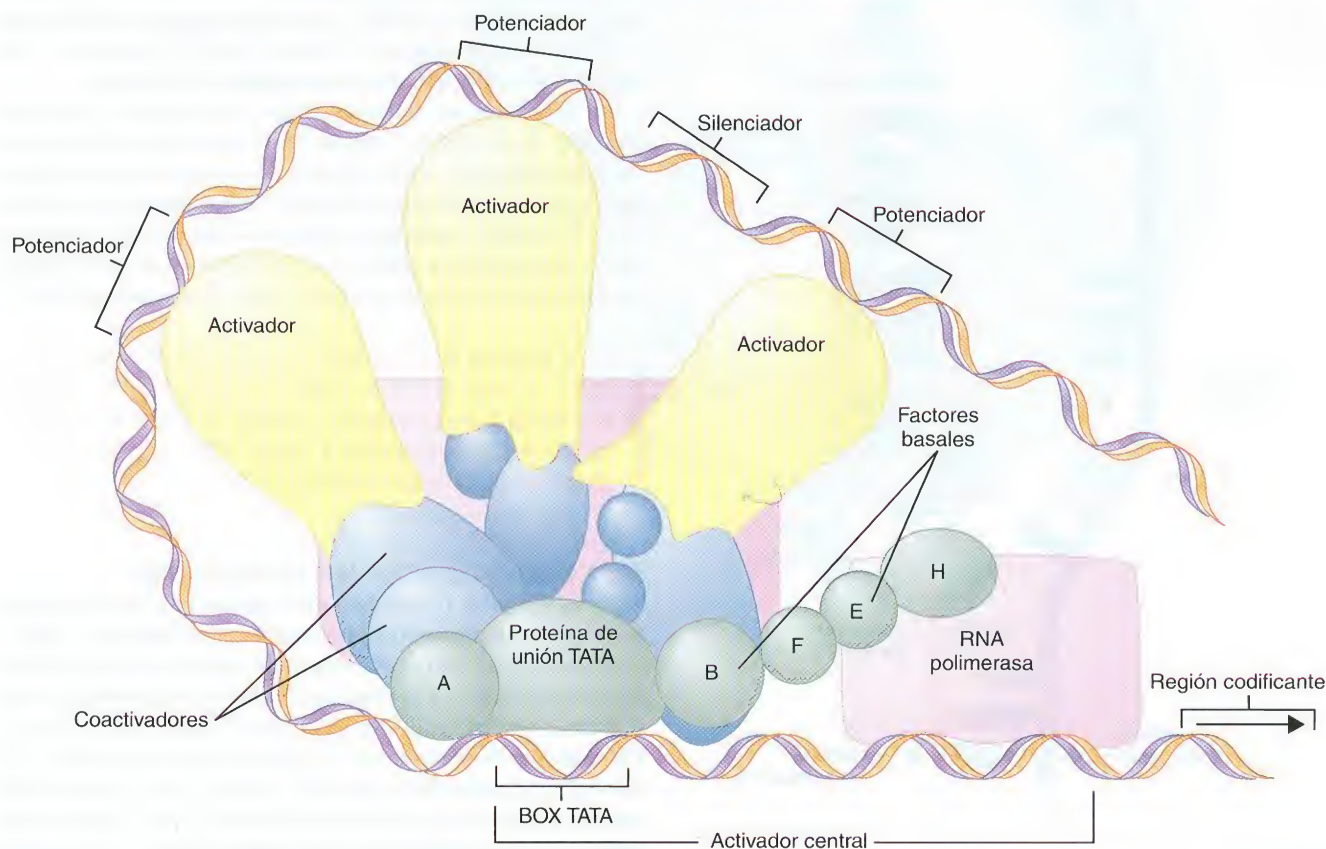
En el proceso de transcripción participan muchas proteínas diferentes. Algunas son necesarias para la transcripción de todos los genes: son los denominados **factores generales de transcripción**. Otras, llamadas **factores específicos de transcripción**, desempeñan papeles más especializados y sólo activan ciertos genes en determinadas fases del desarrollo. Un elemento transcripcional clave es la RNA polimerasa II, que se describió antes. Aunque esta enzima desempeña un papel vital en el inicio de la transcripción al unirse a la región activadora, no puede localizar la región activadora por sí misma. Además, es incapaz de producir cantidades significativas de mRNA por sí sola. La transcripción eficaz requiere la interacción de un gran complejo de aproximadamente 50 proteínas distintas. Éstas incluyen factores generales (basales) de transcripción, que se unen a la RNA polimerasa y a secuencias específicas de DNA en la región activadora (secuencias como TATA y otras necesarias para iniciar la transcripción). Los factores generales de transcripción permiten a la RNA polimerasa unirse a la región activadora para operar eficazmente en la transcripción (fig. 2-9).

La actividad transcripcional de los genes específicos puede aumentar considerablemente mediante la interacción con las secuencias denominadas **potenciadores**, que pueden estar situados miles de bases secuencia arriba o abajo del gen. Los potenciadores no interactúan directamente con los genes. En cambio, se unen mediante una clase de factores de transcripción específicos

llamados **activadores**. Los activadores se unen a una segunda clase de factores específicos de transcripción denominados **coactivadores**, que a su vez se unen al complejo de factores generales de transcripción antes descrito (v. fig. 2-9). Esta cadena de interacciones, de potenciador a activador, coactivador, complejo de transcripción general y, finalmente, al propio gen, incrementa la transcripción de genes concretos en momentos específicos. Mientras que los potenciadores ayudan a aumentar la actividad transcripcional de los genes, otras secuencias de DNA, denominadas **silenciadores**, ayudan a inhibir la transcripción de los genes a través de una serie similar de interacciones.

Las mutaciones en secuencias de potenciadores, silenciadores o activadores, así como las mutaciones de los genes que codifican los factores de transcripción, pueden provocar la expresión defectuosa de genes vitales y, por tanto, enfermedad genética. En los capítulos siguientes se describen numerosos ejemplos de estas enfermedades.

**Los factores de transcripción son necesarios para la transcripción del DNA en mRNA. Los factores generales de transcripción son utilizados por todos los genes y los factores específicos de transcripción ayudan a iniciar la transcripción de los genes en tipos celulares específicos en momentos concretos. Además, la transcripción está regulada por secuencias potenciadoras y silenciadoras, que pueden estar situadas a miles de bases de distancia del gen transcrito.**



**FIGURA 2-9**

Los elementos clave del control de la transcripción son los factores generales (basales) de transcripción y los potenciadores y silenciadores específicos. La actividad de los potenciadores está mediada por activadores y coactivadores, que son factores específicos de transcripción.

(Datos de Tjian R. *Molecular machines that control genes*. *Sci Am*. 1995;272:54-61.)



TABLA 2-1

Principales clases de motivos de unión de DNA presentes en factores de transcripción

Motivo	Descripción	Ejemplos de enfermedades humanas
Hélice-vuelta-hélice ( <i>helix-turn-helix</i> )	Dos hélices $\alpha$ están conectadas por una cadena corta de aminoácidos, que forman la vuelta. La hélice del extremo carboxilo es una hélice de reconocimiento que se une al surco principal del DNA	Proteínas homeobox (HOX): las mutaciones de <i>HOXD13</i> y <i>HOXA13</i> humanas causan simpodactilia y síndrome de manos, pies y boca, respectivamente
Hélice-asa-hélice ( <i>helix-loop-helix</i> )	Dos hélices $\alpha$ (una corta y una larga) están conectadas por un asa flexible. El asa permite que las dos hélices se plieguen hacia atrás e interactúen entre sí. Las hélices pueden unirse a DNA o a otras estructuras de hélice-asa-hélice	Las mutaciones del gen <i> Twist </i> causan síndrome de Saethre-Chotzen (acrocefalosindactilia de tipo III)
Dedo de cinc ( <i>zinc finger</i> )	Las moléculas de cinc se emplean para estabilizar las estructuras aminoácidas (p. ej., hélices $\alpha$ , hojas $\beta$ ), con unión de la hélice $\alpha$ al surco principal del DNA	<i>BRCA1</i> (gen del cáncer de mama), <i>WT1</i> (gen del tumor de Wilms), <i>GLT3</i> (gen del síndrome de Greig), gen del receptor de la vitamina D (sus mutaciones causan raquitismo)
Cremallera de leucina ( <i>leucine zipper</i> )	Dos hélices ricas en leucina se mantienen unidas por cadenas laterales de aminoácidos. Las hélices $\alpha$ forman una estructura en forma de Y cuyas cadenas laterales se unen al surco principal del DNA.	<i>RB1</i> (gen del retinoblastoma), oncogenes <i>JUN</i> y <i>FOS</i>
Hojas $\beta$	Las cadenas laterales se extienden desde la hoja $\beta$ de dos hebras para formar contactos con la hélice de DNA	Familia de genes <i>TBX</i> : <i>TBX5</i> (síndrome de Holt-Oram), <i>TBX3</i> (síndrome cubital-mamario)

El gran número y la complejidad de los factores de transcripción permiten una regulación ajustada de la expresión génica. Pero ¿cómo localizan los factores de transcripción secuencias específicas de DNA? Esto es gracias a los **motivos de unión al DNA**: configuraciones de la proteína del factor de transcripción que le permiten fijarse de manera perfecta y estable a una parte única de la doble hélice del DNA. En la tabla 2-1 se dan varios ejemplos de estos motivos de unión, y la figura 2-10 ilustra la unión de uno de estos motivos al DNA. Cada motivo importante contiene numerosas variaciones que permiten la especificidad de la unión al DNA.

La clase de proteínas del grupo de alta movilidad (HMG) contiene un interesante tipo de motivo de unión al DNA. Estas proteínas son capaces de plegar el DNA y pueden facilitar las interacciones entre potenciadores situados a gran distancia y los factores y activadores basales correspondientes (v. fig. 2-9).

Los factores de transcripción contienen motivos de unión al DNA que les permiten interactuar con secuencias específicas de DNA. En algunos casos, se unen al DNA de modo que secuencias potenciadoras distantes puedan interactuar con los genes destinatarios.

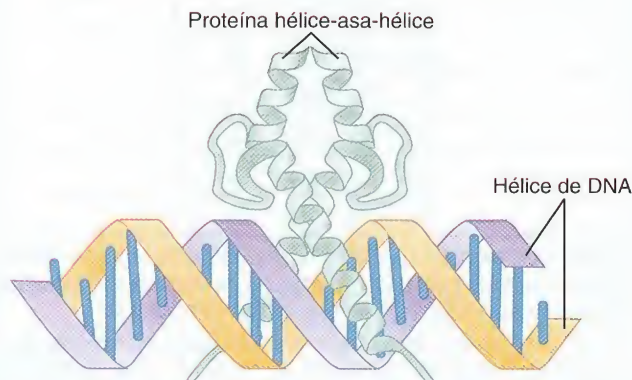


FIGURA 2-10

Un motivo de hélice-asa-hélice se une estrechamente a una secuencia específica de DNA.

La actividad génica también puede estar relacionada con las pautas de superenrollamiento o condensación de la cromatina (una **cromatina** es la combinación de DNA y proteínas de histona en torno a las cuales se enrolla el DNA). Las regiones de cromatina descondensadas, o abiertas, denominadas **euromatina**, suelen caracterizarse por la **acetilación de las histonas**, la unión de grupos acetilos a residuos de lisina en las histonas. La acetilación de las histonas reduce su unión al DNA, lo que ayuda a descondensar la cromatina y a que ésta sea más accesible para los factores de transcripción. Así, la euromatina es transcripcionalmente activa. En cambio, la **heterocromatina** suele estar menos acetilada, más condensada, y es transcripcionalmente inactiva.

La expresión génica también puede verse influida por **micro-RNA (miRNA)**, que son pequeñas moléculas de RNA (17-27 nucleótidos) que no se traducen en proteínas. En cambio, al ser complementarias a secuencias específicas de mRNA, pueden unirse a estos mRNA y reducirlos, con lo que disminuyen sus niveles de expresión.

La heterocromatina, que está muy condensada e hipoacetilada, tiende a ser transcripcionalmente inactiva, mientras que la euromatina, que está acetilada y menos condensada, tiende a ser transcripcionalmente activa.

### Corte y empalme (o *splicing*) génico

El transcrito primario de mRNA es exactamente complementario a la secuencia de bases de la secuencia del DNA. En los **eucariotas\***, tiene lugar un importante paso antes de que el transcrito de RNA deje el núcleo. Las enzimas nucleares eliminan secciones del RNA y las secciones restantes se cortan y empalman para formar el mRNA funcional que migrará al citoplasma. Las secuencias suprimidas se denominan **intrones** y las secuencias que quedan para codificar las proteínas son los **exones** (fig. 2-11). Sólo después de la finalización del corte y

\*Los eucariotas son microorganismos con un núcleo celular definido, a diferencia de los procariotas, que carecen de núcleo definido.



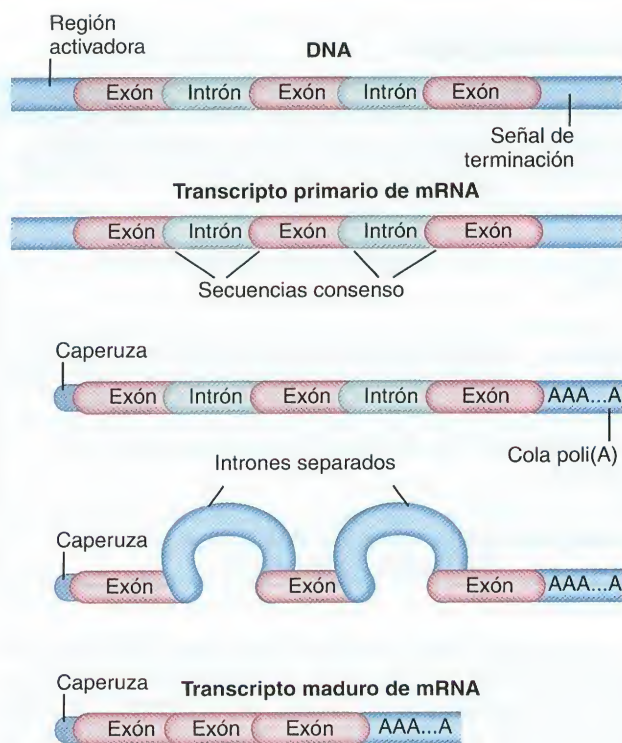


FIGURA 2-11

Corte y empalme (splicing) génico. Los intrones son eliminados con exactitud del transcrito de mRNA primario para producir un transcrito de mRNA maduro. Las secuencias consenso señalan los lugares donde se produce el corte y el empalme.

empalme génico sale el **transcrito maduro** del núcleo al citoplasma. Algunos genes contienen **lugares de corte y empalme alternativos**, que permiten al transcrito primario cortarse y empalmarse de maneras diferentes y crear productos proteínicos distintos a partir del mismo gen. Los errores del corte y empalme génico, como los errores de replicación, representan una forma de mutación que puede provocar enfermedad genética.

**Los intrones se separan del transcrito primario de mRNA antes de que el transcrito maduro abandone el núcleo. Los exones contienen el mRNA que especifica las proteínas.**

### El código genético

Las proteínas están compuestas de uno o varios **polipéptidos**, que a su vez están compuestos de secuencias de **aminoácidos**. El cuerpo contiene 20 tipos diferentes de aminoácidos, y el DNA debe designar de alguna manera las secuencias de aminoácidos que componen los polipéptidos tras la transcripción a mRNA.

Al haber 20 aminoácidos diferentes y sólo cuatro bases de RNA, una única base no podría ser específica para un solo aminoácido. De igual modo, los aminoácidos específicos no podrían estar definidos por parejas de bases (p. ej., adenina seguida de guanina, o uracilo seguido de adenina), porque sólo son posibles 16 ( $4 \times 4$ ) parejas diferentes. No obstante, si tripletes de bases se traducen en aminoácidos, puede lle-

garse a 64 ( $4 \times 4 \times 4$ ) combinaciones, más que suficiente para especificar cada aminoácido. La prueba concluyente de que los aminoácidos están especificados por tripletes de bases, o **codones**, se obtuvo generando en el laboratorio secuencias de nucleótidos sintéticos y permitiéndoles que dirigieran la formación de polipéptidos en el laboratorio. La correspondencia entre codones específicos y aminoácidos, denominada **código genético**, se da en la tabla 2-2.

De los 64 codones posibles, tres señalan el final de un gen y se denominan **codones finalizadores**. Se trata de UAA, UGA y UAG. Los 61 codones restantes especifican aminoácidos. Esto significa que la mayoría de los aminoácidos pueden estar especificados por más de un codón, como se muestra en la tabla 2-2. Así, se dice que el código genético es **degenerado**. Aunque un aminoácido determinado puede estar especificado por más de un codón, cada codón sólo puede designar un aminoácido.

**Los aminoácidos individuales, que componen las proteínas, están codificados por unidades de tres bases de mRNA denominadas codones. Hay 64 codones posibles y sólo 20 aminoácidos, por lo que el código genético es degenerado.**

TABLA 2-2

El código genético\*

Primera posición (extremo 5')	Segunda posición				Tercera posición (extremo 3')
↓	U	C	A	G	↓
U	Phe	Ser	Tyr	Cys	U
U	Phe	Ser	Tyr	Cys	C
U	Leu	Ser	STOP	STOP	A
U	Leu	Ser	STOP	Trp	G
C	Leu	Pro	His	Arg	U
C	Leu	Pro	His	Arg	C
C	Leu	Pro	Gln	Arg	A
C	Leu	Pro	Gln	Arg	G
A	Ile	Thr	Asn	Ser	U
A	Ile	Thr	Asn	Ser	C
A	Ile	Thr	Lys	Arg	A
A	Met	Thr	Lys	Arg	G
G	Val	Ala	Asp	Gly	U
G	Val	Ala	Asp	Gly	C
G	Val	Ala	Glu	Gly	A
G	Val	Ala	Glu	Gly	G

\*Ejemplos: UUG se traduce en leucina; UAA es un codón finalizador; GGG se traduce en glicina. En algunas circunstancias, el codón UGA puede especificar un aminoácido denominado selenocisteína, al que a menudo llaman el 21.º aminoácido.

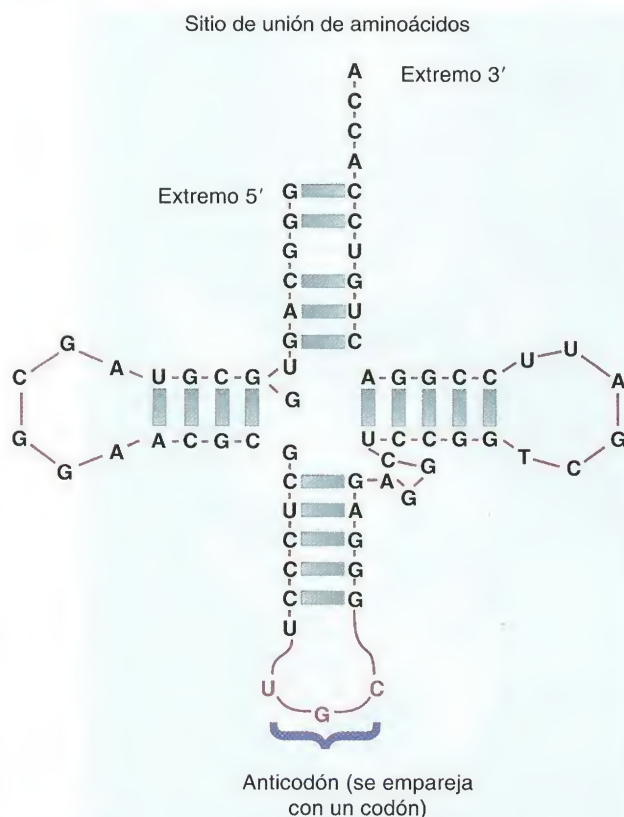
Ala, alanina; Arg, arginina; Asn, asparagina; Asp, ácido aspártico; Cys, cisteína; Gln, glutamina; Glu, ácido glutámico; Gly, glicina; His, histidina; Ile, isoleucina; Leu, leucina; Lys, lisina; Met, metionina; Phe, fenilalanina; Pro, prolina; Ser, serina; Thr, treonina; Trp, triptófano; Tyr, tirosina; Val, valina.



Una característica importante del código genético es que es universal: prácticamente todos los organismos vivos utilizan los mismos códigos de DNA para especificar los aminoácidos. Son una conocida excepción a esta regla las mitocondrias, orgánulos citoplásmicos que forman los lugares de la respiración celular (v. fig. 2-1). Las mitocondrias tienen sus propias moléculas de DNA extranuclear. Varios codones de DNA mitocondrial codifican aminoácidos distintos de los codificados por los mismos codones de DNA nuclear.

### Traducción

La **traducción** es el proceso en el que el mRNA ofrece una plantilla para la síntesis de un polipéptido. Sin embargo, el mRNA no puede unirse directamente a los aminoácidos. En cambio, interactúa con moléculas de **RNA de transferencia** (tRNA), que son hebras de RNA en forma de hoja de trébol de unos 80 nucleótidos. Tal como ilustra la figura 2-12, cada molécula de tRNA cuenta con un lugar en el extremo 3' para su unión con un aminoácido específico mediante un enlace covalente. En el extremo opuesto del trébol hay una secuencia de tres nucleótidos denominada **anticodón**, que experimenta un emparejamiento de bases complementarias con el codón correspondiente del mRNA. El aminoácido fijado se transfiere entonces a la cadena polipeptídica que se está sintetizando. De este modo, el mRNA especifica la secuencia de aminoácidos actuando a través del tRNA.



**FIGURA 2-12**

Estructura de una molécula de tRNA. En dos dimensiones, el RNA tiene forma de hoja de trébol. Obsérvese el lugar 3' de unión para un aminoácido. El anticodón se empareja con un codón de mRNA complementario.

El lugar citoplásmico de la síntesis proteínica es el **ribosoma**, que consiste en partes aproximadamente iguales de proteínas enzimáticas y **RNA ribosómico (rRNA)**. La función del rRNA es ayudar a unir el mRNA y el tRNA al ribosoma. Durante la traducción, descrita en la figura 2-13, el ribosoma se une primero a un lugar de inicio en la secuencia de mRNA. Este lugar consiste en un codón específico, **AUG**, que especifica el aminoácido metionina (normalmente eliminado del polipéptido antes de la finalización de la síntesis polipeptídica). A continuación, el ribosoma se une al tRNA en la superficie, para que pueda producirse el emparejamiento de bases entre el tRNA y el mRNA. El ribosoma se desplaza por la secuencia de mRNA, codón a codón, en dirección de 5' a 3'. A medida que se procesa cada codón, el aminoácido es traducido por la interacción de mRNA y tRNA.

En este proceso, el ribosoma aporta una enzima que cataliza la formación de enlaces peptídicos covalentes entre los aminoácidos adyacentes, lo que produce un polipéptido creciente. Cuando el ribosoma llega al codón finalizador en la secuencia de mRNA, cesan la traducción y la formación del polipéptido. El extremo amínico ( $\text{NH}_2$ ) del polipéptido corresponde al extremo 5' de la hebra de mRNA y el extremo carboxilo ( $\text{COOH}$ ) corresponde al extremo 3'. Una vez completada la síntesis, el mRNA, el ribosoma y el polipéptido se separan. El polipéptido se libera entonces en el citoplasma.

**En el proceso de traducción, la secuencia de mRNA actúa de plantilla para especificar las secuencias de aminoácidos. Estas secuencias, que forman polipéptidos, son ensambladas por ribosomas. Las moléculas de tRNA y rRNA interactúan con el mRNA en el proceso de traducción.**

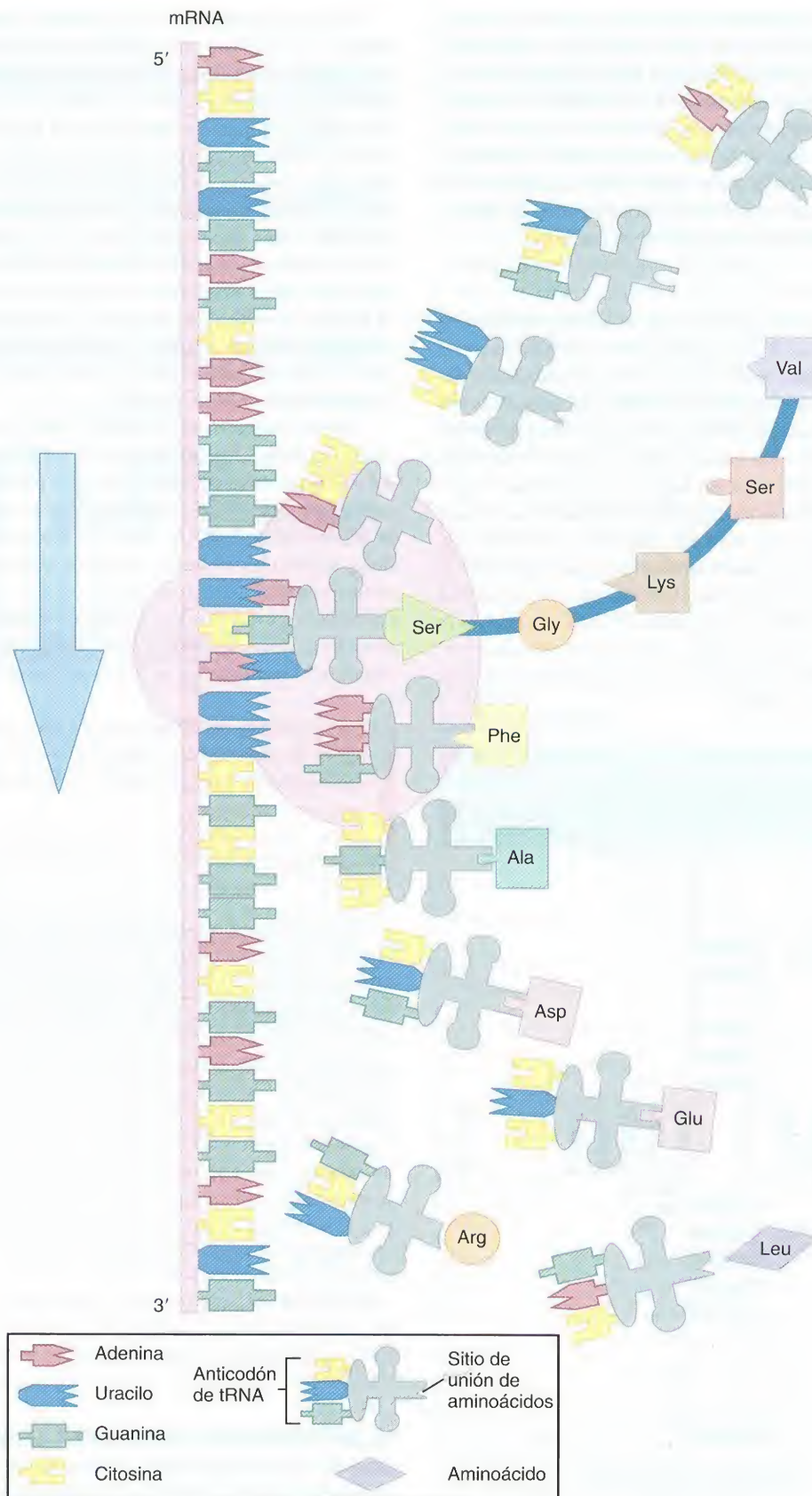
Antes de que un polipéptido recién sintetizado pueda iniciar su existencia como proteína funcional, a menudo sufre otros procesos, denominados **modificación postraduccional**. Estas modificaciones pueden adoptar varias formas, incluyendo la división en unidades polipeptídicas más pequeñas o la combinación con otros polipéptidos para formar una proteína más grande. Otras modificaciones posibles son la adición de cadenas laterales de carbohidratos al polipéptido. Estas modificaciones pueden ser necesarias, por ejemplo, para producir un plegamiento adecuado de la proteína madura o estabilizar su estructura. Un ejemplo de proteína clínicamente importante que sufre una modificación postraduccional considerable es el colágeno de tipo I (comentario clínico 2-1).

**La modificación postraduccional consiste en varias alteraciones químicas que tienen lugar en las proteínas poco después de su traducción.**

### LA ESTRUCTURA DE LOS GENES Y EL GENOMA

Ya se han mencionado algunos aspectos de la estructura génica, como la existencia de intrones y exones. Las alteraciones de las diferentes partes de los genes tienen consecuencias bastante distintas en términos de enfermedad genética. Por tanto, es necesario describir en más detalle la estructura génica. En la figura 2-14 se muestra un diagrama esquemático de la estructura génica.



**FIGURA 2-13**

Traducción del mRNA en aminoácidos. El ribosoma se desplaza por la hebra de mRNA en dirección de 5' a 3', formando una cadena polipeptídica creciente. En este ejemplo, la secuencia de mRNA GUG AGC AAG GGU UCA ha resultado en el ensamblaje de cinco aminoácidos (Val, Ser, Lys, Gly y Ser, respectivamente) en un polipéptido.





## COMENTARIO CLÍNICO 2-1

### Osteogénesis imperfecta, un trastorno hereditario del colágeno



Como su nombre indica, la osteogénesis imperfecta es una enfermedad causada por defectos de la formación ósea. Este trastorno, a veces denominado **enfermedad de los niños de cristal**, afecta aproximadamente a 1 de cada 10.000 individuos de todos los grupos étnicos.

Aproximadamente el 90% de los casos de osteogénesis imperfecta se deben a defectos del colágeno de tipo I, un importante componente del hueso que aporta gran parte de su estabilidad estructural. La función del colágeno en el hueso es análoga a la de las barras de hierro incorporadas en el hormigón reforzado. Ésta es una analogía especialmente adecuada, porque la resistencia a la tensión de las fibrillas de colágeno es aproximadamente equivalente a la de los alambres de acero.

Cuando el colágeno de tipo I no se forma correctamente, el hueso pierde gran parte de su fuerza y se fractura con facilidad. Los pacientes con osteogénesis imperfecta pueden sufrir cientos de fracturas óseas o experimentar sólo unas pocas, ya que esta enfermedad es muy variable en su expresión (las razones de esta variabilidad se describen en el cap. 4). Además de fracturas óseas, los pacientes pueden presentar estatura baja, pérdida auditiva, desarrollo anormal de los dientes (dentinogénesis imperfecta), escleróticas azuladas y diversas deformidades óseas. Tradicionalmente, la osteogénesis imperfecta se clasificaba en cuatro tipos principales; recientemente se han añadido tres tipos adicionales. En la actualidad no hay cura para esta enfermedad y el tratamiento consiste principalmente en la reparación de las fracturas y, en algunos casos, el uso de soportes óseos externos o internos (p. ej., bastones implantados quirúrgicamente). Otros tratamientos son la administración de bifosfonatos para reducir la resorción ósea y de hormona del crecimiento humana para facilitar el crecimiento. La rehabilitación física también desempeña un importante papel en el manejo clínico.

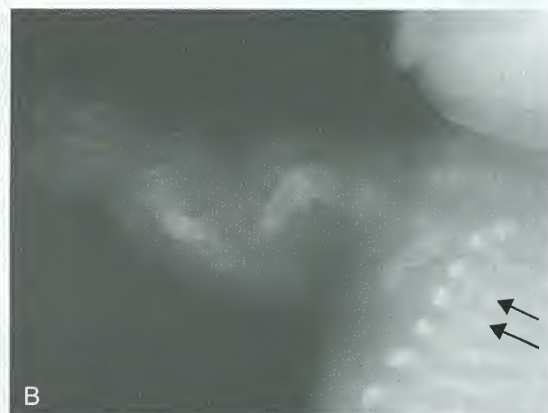
### Subtipos de osteogénesis imperfecta

Tipo	Características de la enfermedad
I	Fragilidad ósea leve, escleróticas azules, pérdida auditiva en el 50% de los pacientes, estatura normal o casi normal, pocas deformidades óseas, dentinogénesis imperfecta en algunos casos
II	La forma más grave, con fragilidad ósea extrema, deformidades en los huesos largos, fémures comprimidos; mortal en el período perinatal (la mayoría mueren por insuficiencia respiratoria)
III	Fragilidad ósea grave, estatura muy baja, escleróticas variablemente azules, deformidades óseas progresivas, la dentinogénesis imperfecta es frecuente
IV	Estatura baja, escleróticas normales, deformidad ósea de leve a moderada, pérdida auditiva en algunos pacientes, la dentinogénesis imperfecta es frecuente; la fragilidad ósea es variable
V	Similar al tipo IV pero también con calcificación de la membrana interósea del antebrazo, luxación de la cabeza radial y formación de callo hiperplásico
VI	Más fracturas que el tipo IV, incluyendo fracturas por compresión vertebrales; sin dentinogénesis imperfecta
VII	Escleróticas blancas, deformidades tempranas de la extremidad inferior, fracturas congénitas, osteopenia

Los tipos I-IV están causados por mutaciones de dos genes que codifican la proteína del colágeno de tipo I; los tipos V-VII se han identificado según una distinta histología ósea.



A



B

**A**, Mortinato con osteogénesis imperfecta de tipo II (la forma mortal perinatal). El niño tenía una mutación del procólágeno de tipo I y extremidades cortas y ligeramente retorcidas. **B**, Radiografía de un niño con osteogénesis imperfecta de tipo II. Obsérvense las fracturas de costilla, que aparecen como «cuentas» en las costillas (flechas).

(Continúa)



## COMENTARIO CLÍNICO 2-1

**Osteogénesis imperfecta, un trastorno hereditario del colágeno (cont.)**

El colágeno de tipo I es una proteína trimérica (esto es, tiene tres subunidades) con una estructura de triple hélice. Se forma a partir de una proteína precursora, el procolágeno de tipo I. Dos de las tres subunidades del procolágeno de tipo I, denominadas cadenas pro- $\alpha 1(I)$ , están codificadas por un gen de 18 kb (kb = 1.000 pb) en el cromosoma 17, y la tercera, la cade-

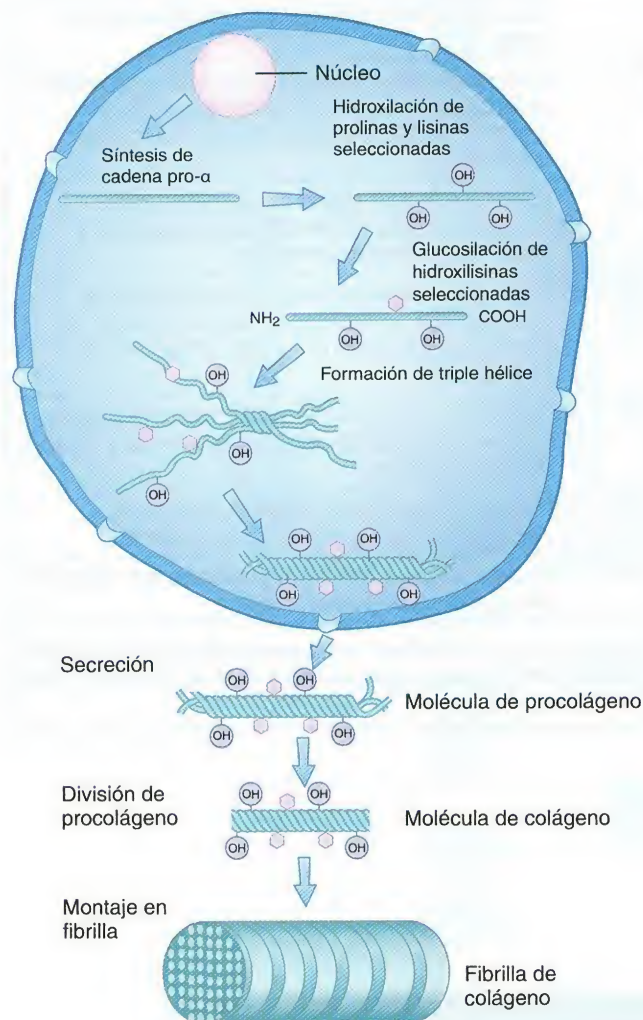
na pro- $\alpha 2(I)$ , está codificada por un gen de 38 kb en el cromosoma 7. Cada uno de estos genes contiene más de 50 exones. Tras la transcripción y el corte y empalme, el mRNA maduro formado a partir de cada gen sólo tiene de 5 a 7 kb de longitud. Los mRNA maduros se introducen en el citoplasma, donde son traducidos en cadenas polipeptídicas por los mecanismos ribosómicos de la célula.

En este punto, las cadenas de polipéptidos sufren una serie de modificaciones postraduccionales. Muchos de los **residuos\*** de prolina y lisina son hidroxilados (esto es, se añaden grupos hidroxilos) para formar hidroxiprolina y hidroxilisina, respectivamente. (Recientemente se demostró que las mutaciones de un gen necesario para el paso de la hidroxilación causan osteogénesis imperfecta de tipo VII.) Los tres polipéptidos, dos cadenas pro- $\alpha 1(I)$  y una cadena pro- $\alpha 2(I)$  empiezan a asociarse entre sí en sus extremos COOH. Esta asociación se estabiliza mediante enlaces de sulfuro que se forman entre las cadenas cerca de los extremos de COOH. Entonces se forma la triple hélice, como una cremallera, empezando en el extremo COOH y avanzando hacia el extremo NH<sub>2</sub>. Algunas de las hidroxilisinas están glucosiladas (esto es, se añaden azúcares), una modificación que suele producirse en el retículo endoplásmico rugoso (v. fig. 2-1). Los grupos hidroxilos de las hidroxiprolinas ayudan a conectar las tres cadenas formando enlaces de hidrógeno, que estabilizan la triple hélice. Para el plegamiento correcto de la hélice es fundamental la presencia de una glicina en cada tercera posición de cada polipéptido.

Una vez que la proteína se ha plegado en una triple hélice, se desplaza desde el retículo endoplásmico hasta el aparato de Golgi (v. fig. 2-1) y es secretada de la célula. Todavía se produce otra modificación. El procolágeno es partido por proteasas cerca de los extremos NH<sub>2</sub> y COOH de la triple hélice, lo que elimina algunos aminoácidos de cada extremo. Estos aminoácidos realizaron funciones esenciales en etapas anteriores de la vida de la proteína (p. ej., ayudando a formar la estructura de la triple hélice y a ensartar la proteína en el retículo endoplásmico), pero ya no son necesarios. Esta división produce la proteína madura, el colágeno de tipo I. A continuación, el colágeno se ensambla en fibrillas, que reaccionan con las moléculas adyacentes fuera de la célula para formar los entrecruzamientos covalentes que confieren a las fibrillas resistencia a la tensión.

La vía que va desde la secuencia de DNA hasta la proteína de colágeno madura tiene muchos pasos. La complejidad de esta vía ofrece muchas oportunidades al error (en la replicación, transcripción, traducción o modificación postraducciona) que pueden causar enfermedad. Una mutación habitual produce la sustitución de la glicina por otro aminoácido. Puesto que sólo la glicina es lo bastante pequeña para acomodarse en el centro de la estructura de la triple hélice, su sustitución por otro aminoácido causa inestabilidad de la estructura y fibrillas mal formadas. Este tipo de mutación suele observarse en las formas graves de osteogénesis imperfecta. Otras mutaciones pueden causar una modificación postraducciona excesiva de las cadenas polipeptídicas, lo que también produce fibrillas anormales. En las lecturas propuestas al final de este capítulo se dan otros ejemplos de mutaciones causantes de enfermedad.

\* Un residuo es un aminoácido que se ha incorporado a una cadena polipeptídica.



Proceso de formación de las fibrillas de colágeno. Una vez formada la cadena polipeptídica pro- $\alpha$ , tiene lugar una serie de modificaciones postraduccionales, incluyendo hidroxilación y glucosilación. Tres cadenas polipeptídicas se unen en una triple hélice, que se secreta fuera de la célula. Partes de cada extremo de la molécula de procolágeno se parten, dando lugar a la molécula del colágeno maduro. A continuación, estas moléculas se unen en fibrillas de colágeno.

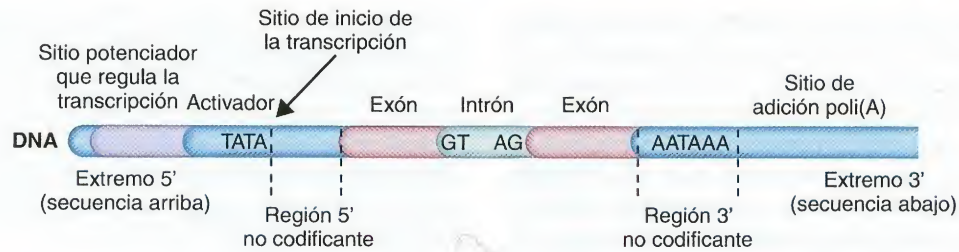
### Intrones y exones

La estructura de intrón-exón de los genes, descubierta en 1977, es uno de los atributos que distingue los eucariotas de los procariotas. Los intrones constituyen la mayor parte de la mayoría de los genes eucariotas. Como se ha comentado antes, los intrones se separan del mRNA antes de que deje el núcleo y esta separación debe realizarse con un control preciso. Las

enzimas que llevan a cabo el corte y el empalme son dirigidas a los lugares correspondientes mediante las secuencias de DNA conocidas como **secuencias consenso** (así denominadas porque son comunes a todos los organismos eucariotas), que son adyacentes a cada exón.

Puesto que la mayoría de los genes eucariotas están compuestos principalmente de intrones, es natural preguntarse si




**FIGURA 2-14**

Detalles de la estructura génica, que muestran secuencias activadoras y de regulación (potenciadoras) en la región 5' del gen y un lugar de adición poli(A).

los intrones podrían tener alguna función. De momento, en gran parte es material para especulación. Una hipótesis interesante es que los intrones, a través de alargar a los genes, fomentan la reorganización de los genes cuando los cromosomas homólogos intercambian material durante la meiosis (v. el comentario posterior). También se ha propuesto que los intrones evolucionaron con el fin de modificar la cantidad de tiempo necesaria para la replicación y la transcripción del DNA.

La estructura intrón-exón es un rasgo clave de la mayoría de los genes eucariotas. La función de los intrones, si la tienen, se desconoce en este momento.

Sorprendentemente, algunos intrones contienen genes transcritos al parecer no relacionados con el gen que contiene los intrones. Por ejemplo, los intrones del gen de la neurofibromatosis humana de tipo 1 (NF1) contienen tres genes que se transcriben en la dirección contraria que el gen de la NF1. Estos genes parecen no tener ninguna relación funcional con el gen de la NF1. Se han hallado insertos génicos similares en el gen del factor VIII (F8) del cromosoma X humano.

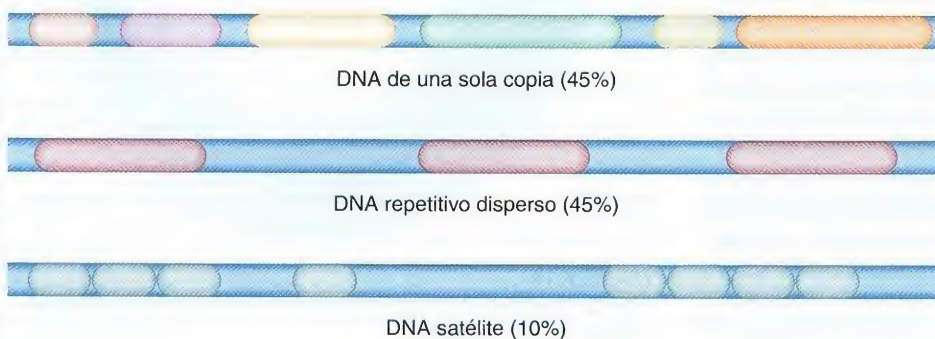
### Tipos de DNA

Aunque en genética se pone énfasis sobre todo en el DNA que codifica las proteínas, en realidad sólo 34 millones (1%) de los 3.000 millones de pares de nucleótidos del genoma humano desempeñan este papel. Otros 21 millones de nucleótidos se transcriben en mRNA que no se traduce en proteínas. La mayoría de nuestro material genético no tiene una función conocida. Para comprender mejor la naturaleza de todos los tipos de DNA, analizamos brevemente las diversas categorías en que se clasifica (fig. 2-15).

La primera y más importante clase de DNA se denomina **DNA de copia única**. Como su nombre indica, las secuencias de DNA de copia única sólo se ven una vez (o posiblemente pocas veces) en el genoma. El DNA de copia única representa aproximadamente el 45% del genoma e incluye los genes que codifican proteínas. Sin embargo, el DNA que codifica proteínas sólo representa una pequeña fracción del DNA de copia única, la mayor parte del cual se encuentra en intrones o en secuencias de DNA situadas entre los genes.

El 55% restante del genoma consiste en **DNA repetitivo**, secuencias que se repiten una y otra vez en el genoma, con frecuencia miles de veces. Hay dos grandes clases de DNA repetitivo: **DNA repetitivo disperso** y **DNA satélite**. Las repeticiones satélites se agrupan en determinadas localizaciones cromosómicas, donde se dan en tándem (esto es, el inicio de una repetición está inmediatamente adyacente al final de otra). Las repeticiones dispersas, tal como indica su nombre, tienden a estar dispersas individualmente por todo el genoma; no aparecen en tándem.

Se emplea el término *satélite* porque estas secuencias, debido a su composición, pueden separarse con facilidad mediante centrifugación en un gradiente de densidad de cloruro de cesio. El DNA aparece como satélite, separado del otro DNA del gradiente. No debe confundirse este término con los satélites que pueden observarse microscópicamente en ciertos cromosomas (v. cap. 6). El DNA satélite representa aproximadamente el 10% del genoma y puede subdividirse en varias categorías. El DNA satélite  $\alpha$  se observa en repeticiones en tándem de una secuencia de 171 pb que puede extenderse varios millones de pares de bases o más. Este tipo de DNA satélite se halla cerca de los centrómeros de los cromosomas. Los **minisatélites** son bloques de repeticiones en tándem (con una longitud de entre 14 y 500 pb cada uno) cuya longitud total es mucho más pequeña, normalmente de unos miles de pares de


**FIGURA 2-15**

Las secuencias de DNA de copia única son únicas y se encuentran dispersas por todo el genoma. Las secuencias de DNA satélite son elementos repetitivos que aparecen agrupados. Las repeticiones dispersas son similares entre sí pero no se agrupan.



bases. Los miembros de la última categoría, los **microsatélites**, son más pequeños aún: las unidades repetidas tienen de 1 a 13 pb de largo, y la longitud total suele ser inferior a unos miles de pares de bases. Los **minisatélites** y **microsatélites** tienen un interés especial en la genética humana porque su longitud varía entre individuos, por lo que son muy útiles para el mapeo genético (v. cap. 8). Un **minisatélite** o **microsatélite** aparece a una frecuencia media de uno por cada 2 kb en el genoma humano; en conjunto, representan aproximadamente el 3% del genoma.

El DNA repetitivo disperso compone alrededor del 45% del genoma; estas repeticiones se encuadran en varias categorías principales. Las dos categorías más frecuentes son los elementos dispersos cortos (**SINE**) y los elementos dispersos largos (**LINE**). El tamaño de los **SINE** individuales oscila entre 90 y 500 pb, y los **LINE** individuales pueden alcanzar las 7.000 pb. Uno de los tipos más importantes de **SINE** es la repetición *Alu*. Las unidades repetidas *Alu*, de alrededor de 300 pb de longitud, contienen una secuencia de DNA que puede cortarse con la enzima de restricción *Alu* (en el cap. 3 se analiza con más detalle). Las repeticiones de *Alu* son una familia de genes, lo que significa que todas tienen secuencias de DNA muy similares. Hay aproximadamente un millón de repeticiones de *Alu* dispersas por todo el genoma; así, constituyen en torno al 10% de todo el DNA humano. Un rasgo notable de las secuencias *Alu*, así como de algunos **LINE**, es que algunas pueden generar copias de sí mismas, que luego pueden insertarse en otras partes del genoma. A veces la inserción puede interrumpir un gen que codifica una proteína, provocando enfermedad genética (en el cap. 4 se comentan algunos ejemplos).

Hay varios tipos principales de DNA, incluyendo el DNA de copia única, el DNA satélite y el DNA repetitivo disperso. Las dos últimas categorías son clases de secuencias de DNA repetidas. Menos del 5% de DNA humano codifica proteínas.

### CICLO CELULAR

Durante su desarrollo, cada humano progresa desde un cigoto unicelular (un óvulo fertilizado por un espermatozoide) hasta un organismo maravillosamente complejo que contiene unos 100 billones de células individuales ( $10^{14}$ ). Pocas células duran la vida entera de una persona, por lo que hay que generar otras para reemplazar las que mueren. Ambos procesos—desarrollo y sustitución—requieren la fabricación de nuevas células. Los procesos de división celular que son responsables de la creación de nuevas células diploides a partir de las existentes son la **mitosis** (división nuclear) y la **citocinesis** (división citoplásmica). Antes de dividirse, una célula debe duplicar su contenido, incluyendo el DNA; esto ocurre durante la **interfase**. La alternancia de mitosis e interfase se denomina **ciclo celular**.

Tal como muestra la figura 2-16, una célula típica pasa la mayor parte de su vida en interfase. Esta parte del ciclo celular se divide en tres fases: **G<sub>1</sub>**, **S** y **G<sub>2</sub>**. Durante **G<sub>1</sub>** (el intervalo entre la mitosis y el inicio de la replicación del DNA) tiene lugar la síntesis del RNA y las proteínas. La replicación del DNA se produce durante la fase **S** (síntesis). Durante **G<sub>2</sub>**

(el intervalo entre la fase **S** y la mitosis siguiente) se realizan algunas reparaciones del DNA y la célula se prepara para la mitosis. Para cuando se llega a **G<sub>2</sub>**, la célula contiene dos copias idénticas de cada uno de los 46 cromosomas. Estos cromosomas idénticos se denominan **cromátides hermanas**. A menudo las cromátides hermanas intercambian material durante la interfase, en un proceso denominado **intercambio de cromátides hermanas**.

El ciclo celular consiste en la alternancia de división celular (mitosis y citocinesis) e interfase. La replicación del DNA y la síntesis de proteínas tienen lugar durante la interfase.

La longitud del ciclo celular varía considerablemente de un tipo celular a otro. En células de división rápida como las del tejido epitelial (presentes, p. ej., en el revestimiento de los intestinos y en los pulmones), el ciclo puede completarse en menos de diez horas. Otras células, como las del hígado, pueden dividirse sólo una vez al año. Algunos tipos celulares, como las células musculares esqueléticas y las neuronas, pierden en gran parte su capacidad de dividirse y replicarse en los adultos. Aunque todas las etapas del ciclo celular tienen alguna variación de longitud, la mayor parte se debe a las diferencias en la longitud de la fase **G<sub>1</sub>**. Cuando las células dejan de dividirse durante un largo período, suele decirse que están en fase **G<sub>0</sub>**.

Las células se dividen en respuesta a importantes estímulos internos y externos. Antes de que la célula entre en mitosis, por ejemplo, la replicación del DNA debe ser exacta y completa y la célula debe haber alcanzado un tamaño adecuado. La célula debe responder a estímulos extracelulares que requieren mayores o menores velocidades de división. En esta regulación intervienen complejas interacciones moleculares. Entre las moléculas implicadas más importantes están las

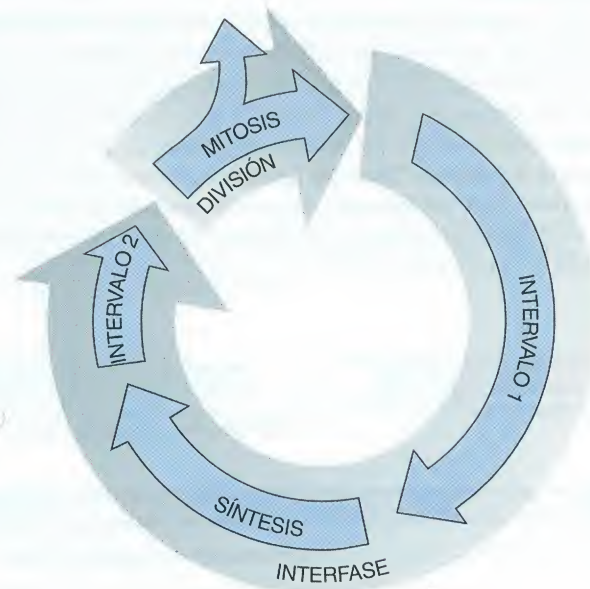


FIGURA 2-16

Fases principales del ciclo celular mitótico, que muestran la alternancia de interfase y mitosis (división).



cinastas dependientes de ciclinas (CDK), una familia de cinasas que fosforilan otras proteínas reguladoras en fases clave del ciclo celular. Para realizar esta función, las CDK deben formar complejos con varias **ciclinas**, proteínas que se sintetizan en fases específicas del ciclo celular y se degradan cuando la acción de las CDK deja de ser necesaria. Las ciclinas y las CDK, así como las numerosas proteínas que interactúan con ellas, son objeto de un intenso estudio debido a su papel vital en el ciclo celular y porque su mal funcionamiento puede provocar cáncer (v. cap. 11).

La longitud del ciclo celular varía en los distintos tipos de células. Son fundamentales para la regulación del ciclo celular las CDK, que fosforilan otras proteínas, y las ciclinas, que forman complejos con las CDK. La regulación defectuosa del ciclo celular puede provocar cáncer.

### Mitosis

Aunque la mitosis sólo suele requerir una o dos horas para completarse, en esta parte del ciclo celular intervienen muchos procesos críticos y complejos. La mitosis se divide en varias fases (fig. 2-17). Durante la **profase**, la primera fase mitótica, los cromosomas se hacen visibles a la luz del microscopio al condensarse y enrollarse (los cromosomas no son claramente visibles durante la interfase). Las dos cromátides hermanas de cada cromosoma se encuentran juntas, unidas en un punto denominado **centrómero**. La membrana nuclear, que rodea el núcleo, desaparece durante esta fase. Empiezan a formarse las **fibras fusiformes**, que irradian desde dos **centríolos** situados a ambos lados de la célula. Las fibras fusiformes se unen a los centrómeros de cada cromosoma y arrastran las dos cromátides hermanas en direcciones opuestas.

Los cromosomas alcanzan su estado de condensación máxima durante la **metafase**, la fase siguiente de la mitosis. Al estar tan condensados, son más fáciles de visualizar al microscopio durante esta fase. Por esta razón, el diagnóstico clínico de los trastornos cromosómicos normalmente se basa en cromosomas en metafase. Durante la metafase, las fibras fusiformes empiezan a contraerse y a arrastrar los centrómeros fuera de los cromosomas, que ahora están dispuestos a lo largo del huso (el **plano ecuatorial** de la célula).

Durante la **anafase**, la siguiente fase mitótica, el centrómero de cada cromosoma se parte en dos, lo que permite la separación de las cromátides hermanas. Entonces las fibras fusiformes, con el centrómero primero, arrastran las cromátides hacia los lados opuestos de la célula. Al final de la anafase, la célula contiene 92 cromosomas separados, la mitad cerca de un lado de la célula y la otra cerca del otro lado. Si todo ha ido bien, los dos conjuntos de cromosomas son idénticos.

La **telofase**, la fase final de la mitosis, se caracteriza por la formación de nuevas membranas nucleares en torno a cada uno de los dos grupos de 46 cromosomas. Además, las fibras fusiformes desaparecen y los cromosomas empiezan a descondensarse. Las citocinesis suele producirse después de la división nuclear y resulta en una división del citoplasma en dos partes más o menos iguales. Con la finalización de la telofase, se han formado dos **células hijas** diploides, ambas idénticas a la célula original.

La mitosis es el proceso mediante el cual se forman dos células hijas diploides idénticas a partir de una única célula diploide.

### Meiosis

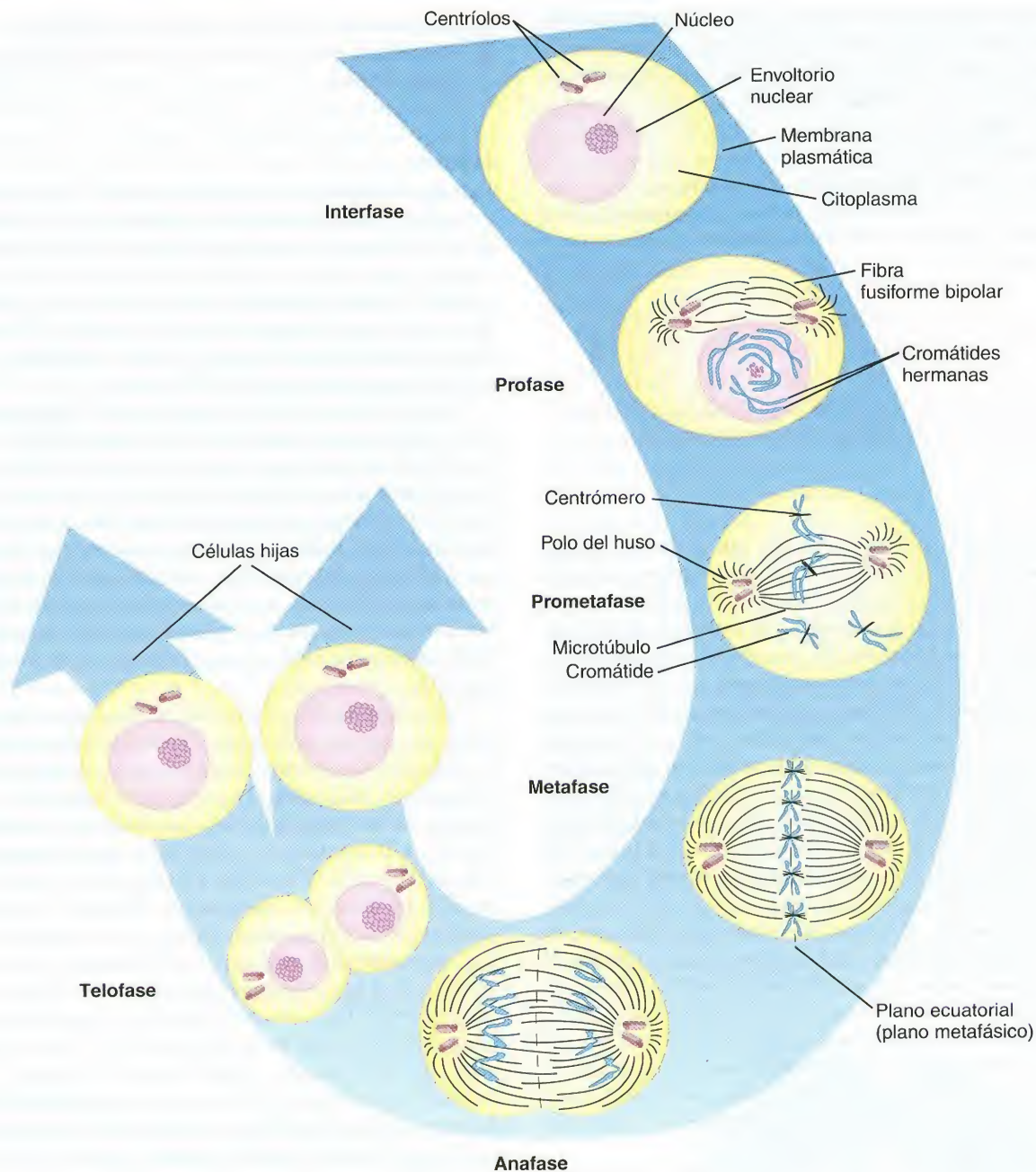
Cuando un óvulo y un espermatozoide se unen para formar un cigoto, sus cromosomas se combinan en una única célula. Al ser los humanos organismos diploides, debe haber un mecanismo para reducir el número de cromosomas de los gametos para el estado haploide. De lo contrario, el cigoto tendría 92 cromosomas, en lugar de los 46 normales. El mecanismo principal por el que se forman gametos haploides a partir de células precursoras diploides es la meiosis.

Durante la meiosis se producen dos divisiones celulares. Cada división meiótica se ha dividido en dos fases con los mismos nombres que los de la mitosis, aunque los procesos implicados en algunas de ellas son bastante distintos (fig. 2-18). Durante la meiosis I, a menudo denominada **fase de reducción** división, se forman dos células haploides a partir de una célula diploide. Estas células diploides son los **ovogonias** en las mujeres y los **espermatogonias** en los varones. Después de la meiosis I tiene lugar una segunda meiosis, la **división ecuacional**, durante la cual se replica cada célula haploide.

La primera fase del ciclo celular meiótico es la **interfase I**, durante la cual tienen lugar procesos importantes como la replicación del DNA cromosómico. La segunda fase de la meiosis I, la **profase I**, es bastante compleja e incluye muchos de los principales acontecimientos que distinguen la meiosis de la mitosis. La profase I empieza cuando las hebras de cromatina se enrollan y condensan, lo que las vuelve visibles en forma de cromosomas. Durante el proceso de **sinapsis**, los cromosomas homólogos se emparejan, lado a lado, perfectamente alineados (en los varones, los cromosomas X e Y, al ser los menos homólogos, se alinean extremo con extremo). Este emparejamiento de cromosomas homólogos constituye una parte importante del ciclo celular que no se da en la mitosis. Según avanza la profase I, se entrelazan las cromátides de los dos cromosomas. Cada par de cromosomas homólogos entrelazados es **bivalente** (dos cromosomas en la unidad) o **tétrada** (cuatro cromosomas en la unidad).

Un segundo rasgo clave de la profase I es la formación de **quiasmas**, estructuras en forma de cruz que señalan las uniones entre los cromosomas homólogos (fig. 2-19). Cada quiasma indica un punto en el que los cromosomas homólogos intercambian material genético. Este proceso, denominado **entrecruzamiento**, produce cromosomas que consisten en combinaciones de partes del cromosoma original. Esta reestructuración cromosómica es importante porque aumenta en gran medida las combinaciones posibles de genes de cada gameto e incrementa así el número de combinaciones posibles de rasgos humanos. Además, como se comenta en el capítulo 8, este fenómeno tiene una importancia capital para inferir el orden de los genes en los cromosomas. Al final de la profase I, los bivalentes empiezan a avanzar hacia el plano ecuatorial, comienza a formarse un huso en el citoplasma y la membrana nuclear desaparece.



**FIGURA 2-17**

Etapas de la mitosis, durante las cuales se forman dos células diploides idénticas a partir de una célula diploide original.

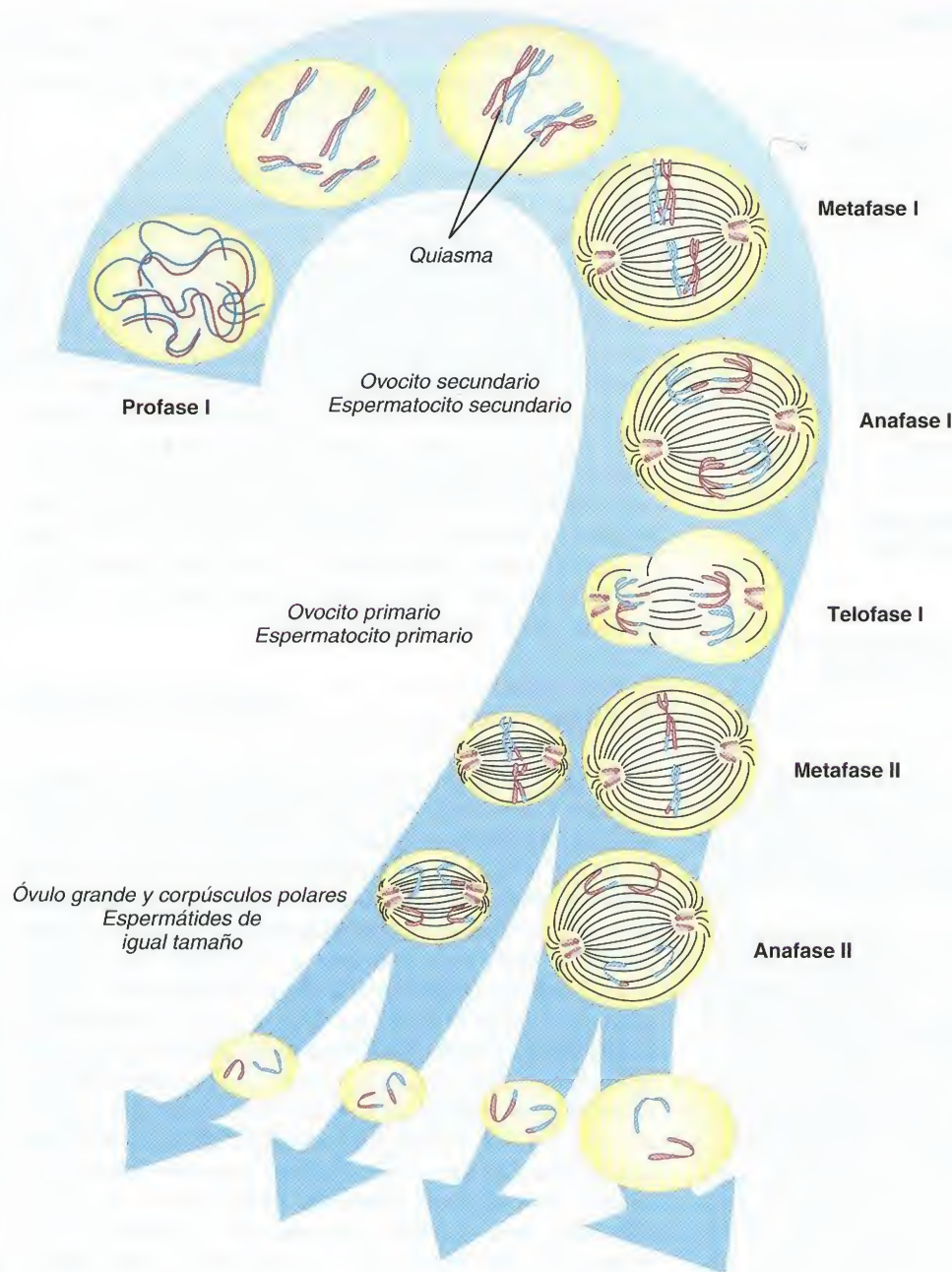
La siguiente fase es la **metafase I**. Como en la metafase mitótica, esta etapa se caracteriza por la finalización de la formación del huso y el alineamiento de los bivalentes, que todavía están unidos a los quiasmas, en el plano ecuatorial. Los dos centrómeros de cada bivalente se encuentran ahora en los lados opuestos del plano ecuatorial.

Durante la **anafase I**, los quiasmas desaparecen y las fibras fusiformes arrastran los cromosomas homólogos hacia los polos opuestos de la célula. La característica principal de esta fase es que, a diferencia de la fase correspondiente de la mitosis, los centrómeros no se duplican ni dividen, de modo que sólo la mitad del número original de cromosomas migra hacia

cada polo. Así, los cromosomas que migran hacia cada polo consisten en un miembro de cada par de autosomas y uno de los cromosomas sexuales.

La siguiente fase, la **telofase I**, empieza cuando los cromosomas llegan a los lados opuestos de la célula. Los cromosomas se desenrollan ligeramente y empieza a formarse una nueva membrana nuclear. Cada una de las dos células hijas contienen el número haploide de cromosomas y cada cromosoma tiene dos cromátidos hermanas. En los humanos, la citocinesis también tiene lugar en esta fase. El citoplasma se divide en partes más o menos iguales entre las dos células hijas en los gametos formados en varones. En los que se forman en





**FIGURA 2-18**

Etapas de la meiosis, durante la cual se forman gametos haploides a partir de una célula diploide. Por razones de brevedad, no se muestran la profase II ni la telófase II. Obsérvese la relación entre la meiosis y la espermatogénesis y la ovogénesis.

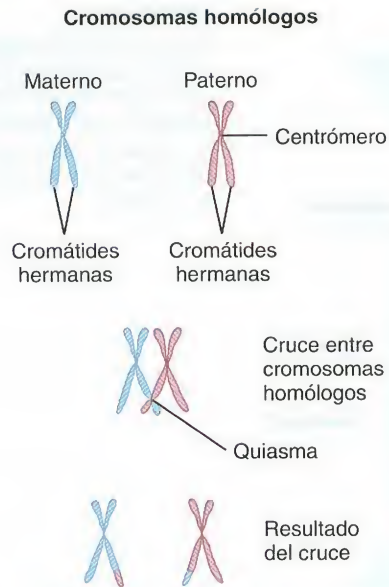
mujeres, casi todo el citoplasma va a parar a una célula hija que más tarde formará el óvulo. La otra célula hija se convierte en un corpúsculo polar, una pequeña célula no funcional que termina degenerando.

La meiosis I (reducción división) incluye una etapa denominada profase I en la que los cromosomas homólogos se alinean e intercambian material (entrecruzamiento). Durante la anafase I, los centrómeros no se duplican y se dividen. En consecuencia, sólo un miembro de cada par de cromosomas migra a cada célula hija.

La división ecuacional, la meiosis II, empieza entonces con la **interfase II**. Es una fase muy breve. La característica principal de la interfase II es que, a diferencia de la interfase I, no hay replicación del DNA. La **profase II**, la etapa siguiente, es bastante similar a la profase mitótica, excepto en que el núcleo celular contiene sólo el número haploide de cromosomas. Durante la profase II, los cromosomas se enrollan y engrosan, la membrana nuclear desaparece y se forman nuevas fibras fusiformes. Se sigue de la **metáfase II**, durante la cual las fibras fusiformes arrastran los cromosomas, que se alinean en el plano ecuatorial.

Sigue entonces la **anafase II**. Esta etapa se parece a la anafase mitótica en que los centrómeros se dividen y cada



**FIGURA 2-19**

El proceso de formación de quiasma y entrecruzamiento provoca el intercambio de material genético entre cromosomas homólogos.

uno transporta una única cromátide hacia un polo de la célula. Ahora las cromátides están separadas, pero, debido a la formación de quiasma y al entrecruzamiento, es posible que las cromátides hermanas recién formadas no sean idénticas (v. fig. 2-18).

La telofase II, al igual que la telofase I, empieza cuando los cromosomas llegan a los polos opuestos de la célula. Allí empiezan a desenrollarse. Se forman nuevas membranas celulares en torno a cada grupo de cromosomas y se produce la citocinesis. En los gametos de los varones, el citoplasma vuelve a dividirse en partes iguales entre las dos células hijas. Así, el resultado final de la meiosis masculina es de cuatro células hijas funcionales, todas con la misma cantidad de citoplasma. En los gametos femeninos de nuevo se produce una división desigual del citoplasma que da lugar al óvulo y a otro corpúsculo polar. El corpúsculo polar formado durante la meiosis I sufre a veces una segunda división, por lo que, cuando finaliza la segunda fase de la meiosis, puede haber tres cuerpos polares.

**La meiosis es un proceso de división celular especializado en el que una célula diploide origina gametos haploides. Esto es posible gracias a la combinación de dos series de divisiones con sólo una serie de replicación del DNA.**

La mayoría de los trastornos cromosómicos están causados por errores producidos durante la meiosis. Pueden crearse gametos que contienen cromosomas de menos o de más, o bien cromosomas con estructuras alteradas. Asimismo, los errores mitóticos que se dan en las primeras etapas de vida del embrión pueden afectar a suficientes células corporales como para producir una enfermedad clínicamente significativa. En

algunas circunstancias, los errores mitóticos que tienen lugar en cualquier momento de la vida pueden provocar cáncer. La genética del cáncer se analiza en el capítulo 11 y los trastornos cromosómicos son el tema del capítulo 6.

### Relación entre meiosis y gametogénesis

Las etapas de la meiosis pueden relacionarse directamente con las etapas de la **gametogénesis**, la formación de gametos (v. fig. 2-18). En los varones maduros, los túbulos seminíferos de los testículos están poblados con espermatogonias, que son células diploides. Tras experimentar varias divisiones mitóticas, los espermatogonias producen **espermatoцитos primarios**. Cada espermatoцитo primario, que también es diploide, sufre meiosis I para producir un par de **espermatoцитos secundarios**, cada uno de los cuales contiene 23 cromosomas bicatenarios. Éstos experimentan meiosis II y cada uno produce un par de **espermátides** con 23 cromosomas monocatenarios. Los espermátides pierden luego la mayoría del citoplasma y desarrollan colas para nadar, convirtiéndose en espermatozoides maduros. Este proceso, denominado **espermatoгénesis**, continúa durante toda la vida del varón maduro.

▶ **En la espermatoгénesis, cada espermatogonia diploide produce cuatro espermatozoides haploides.**

La **ovogénesis**, el proceso mediante el cual se forman los gametos femeninos, difiere de la espermatoгénesis en varios aspectos importantes. Mientras que el ciclo de la espermatoгénesis se repite constantemente, gran parte de la ovogénesis femenina finaliza antes del nacimiento. Los ovogonias diploides se dividen mitóticamente para producir **ovocitos primarios** antes del tercer mes de desarrollo fetal. Durante la gestación se forman más de seis millones de ovocitos primarios, y para el momento del nacimiento se encuentran suspendidos en la profase I. La meiosis sólo continúa cuando se ovula un ovocito primario maduro. En la meiosis I, el ovocito primario produce un ovocito secundario (que contiene el citoplasma) y un corpúsculo polar. Entonces el **ovocito secundario** sale del folículo y desciende por la trompa de Falopio, con el corpúsculo polar unido a él. La meiosis II sólo empieza si el ovocito secundario es fertilizado por un espermatozoide. En ese caso, se producen un **óvulo maduro** haploide, que contiene el citoplasma, y otro corpúsculo polar haploide. Los corpúsculos polares terminan desintegrándose. Aproximadamente una hora después de la fertilización, los núcleos del espermatozoide y del óvulo se fusionan formando un cigoto diploide. El cigoto inicia entonces su desarrollo hasta convertirse en embrión a través de una serie de divisiones mitóticas.

▶ **En la ovogénesis, se producen meióticamente un óvulo haploide y tres corpúsculos polares haploides a partir de un ovogonio diploide. A diferencia de la espermatoгénesis, que continúa durante toda la vida del varón maduro, la primera fase la ovogénesis finaliza antes del nacimiento de la mujer; entonces la ovogénesis se detiene hasta la ovulación.**



## Preguntas de estudio

1. Considere la siguiente secuencia de DNA bicatenario:

5'-CAG AAG AAA ATT AAC ATG TAA-3'  
3'-GTC TTC TTT TAA TTG TAC ATT-5'

Si la hebra inferior actúa de plantilla, ¿cuál es la secuencia de mRNA producida por la transcripción de esta secuencia de DNA? ¿Cuál es la secuencia aminoácida que se produce con la traducción de la secuencia de mRNA?

2. Ordene los siguientes términos en función de su relación jerárquica: genes, cromosomas, exones, codones, nucleótidos, genoma.

3. Menos del 5% del DN humano codifica proteínas. Además, en un tipo celular determinado sólo el 10% del DNA codificante codifica activamente proteínas. Explique estas afirmaciones.

4. ¿Cuáles son las diferencias principales entre la mitosis y la meiosis?

5. El cuerpo humano contiene aproximadamente  $10^{14}$  células. Partiendo de un cigoto unicelular, ¿cuántas divisiones celulares mitóticas, de media, serían necesarias para producir este número de células?

6. ¿Cuántos espermatozoides maduros producirán 100 espermatocitos primarios? ¿Cuántos óvulos maduros producirán 100 ovocitos primarios?

### Bibliografía recomendada

- Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al. *Molecular Biology of the Cell*, 4.ª ed. Nueva York: Garland Science, 2002.
- Berger SL. Histone modifications in transcriptional regulation. *Curr Opin Genet Dev*. 2002;12:142-8.
- Byers PH. Osteogenesis imperfecta: Perspectives and opportunities. *Curr Opin Pediatr*. 2000;12:603-9.
- Cho KS, Elizondo LI, Boerkoel CF. Advances in chromatin remodeling and human disease. *Current Opin Genet Dev*. 2004;14:308-15.
- Cook PR. The organization of replication and transcription. *Science*. 1999;284:1790-5.
- Johnson CA. Chromatin modification and disease. *J Med Genet*. 2000;37:905-15.
- Lander ES, Linton LM, Birren B, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*. 2001;409:860-921.

- Lemon B, Tjian R. Orchestrated response: A symphony of transcription factors for gene control. *Genes Dev*. 2000;14:2551-69.
- Lewin B. *Genes IX*. Boston: Jones and Bartlett, 2008.
- Mitchison TJ, Salmon ED. Mitosis: A history of division. *Nat Cell Biol*. 2001;3:E17-21.
- Page SL, Hawley RS. Chromosome choreography. The meiotic ballet. *Science*. 2003;301:785-9.
- Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. *Lancet*. 2004;363:1377-85.

### Recursos en Internet

- Tutoriales sobre mitosis y meiosis y animaciones. <http://www.biology.arizona.edu/cell&lowbar;bio/cell&lowbar;bio.html>
- Tutorial sobre la estructura, replicación, transcripción y traducción del DNA. <http://www.ncc.gmu.edu/dna/>



## Capítulo 3

# VARIACIÓN GENÉTICA: SU ORIGEN Y DETECCIÓN

booksmedicos.org

Los humanos poseen una cantidad sustancial de variación genética. Esto se refleja en rasgos como la altura, la presión arterial y el color de la piel. En el espectro de la variación genética se incluyen estados patológicos tales como la fibrosis quística o la neurofibromatosis tipo 1 (v. cap. 4). Este aspecto de la variación genética constituye el centro de la genética médica.

Toda la variación genética tiene su origen en el proceso denominado **mutación**, que se define como un cambio en la secuencia del DNA. Las mutaciones pueden afectar a las células de la **línea germinal** (células que producen gametos) o las células somáticas (todas las células que no son de la línea germinal). Las mutaciones de las células somáticas pueden provocar cáncer y, por tanto, tienen un interés especial. No obstante, este capítulo aborda principalmente las mutaciones de la línea germinal, porque pueden transmitirse de una generación a la siguiente.

Como consecuencia de las mutaciones, la secuencia de DNA de un gen puede diferir entre individuos. Las secuencias divergentes se denominan **alelos**. La ubicación de un gen en un cromosoma se llama **locus** (del término latino de «lugar»). Por ejemplo, podría decirse que una persona tiene un alelo determinado en el locus de la  $\beta$ -globina en el cromosoma 11. Si una persona tiene el mismo alelo en los dos miembros de un par de cromosomas, se dice que es un **homocigoto**. Si los alelos difieren en la secuencia de DNA, la persona es un **heterocigoto**. Los alelos que están presentes en un locus determinado constituyen el **genotipo** de la persona.

En genética humana, a menudo el término *mutación* se ha reservado a los cambios de la secuencia de DNA que causan enfermedades genéticas y, en consecuencia, son relativamente raros. Las variantes de la secuencia de DNA que son más frecuentes en las poblaciones (esto es, en las que dos alelos o más de un locus presentan frecuencias superiores al 1%) se denominan **polimórficas** («muchas formas»). Estos **loci** (plural de locus) se denominan **polimorfismos**, aunque hoy en día los alelos con una frecuencia inferior al 1% también suelen denominarse polimorfismos. Se sabe que muchos polimorfismos influyen en el riesgo de padecer enfermedades complejas y frecuentes como la diabetes y la cardiopatía (v. cap. 12), por lo que la distinción entre mutación y polimorfismo es cada vez más difusa.

Una de las importantes contribuciones de Gregor Mendel a la genética fue la demostración de que los efectos de un alelo en un locus pueden ocultar los de otro alelo en el mismo lo-

cus. Realizó cruces entre plantas de guisantes homocigóticas para un alelo «alto» (esto es, con dos copias idénticas de un alelo que denominó *H*) y plantas homocigóticas para un alelo «corto» (con dos copias de un alelo denominado *h*). Este cruce, que sólo puede producir descendencia heterocigótica (*Hh*), se ilustra en el **cuadro de Punnett** que aparece en la figura 3-1. Mendel observó que la descendencia de estos cruces, a pesar de ser heterocigótica, eran todas altas. Esto se debe a que el alelo *H* es **dominante** y el alelo *h* es **recesivo**. (Convencionalmente, el alelo dominante va en mayúsculas y el alelo recesivo en minúsculas.) El término *recesivo* viene de una raíz latina que significa «ocultar». Es una buena descripción del comportamiento de los alelos recesivos: en los heterocigotos, las consecuencias de un alelo recesivo están ocultas. Un alelo dominante ejerce su efecto tanto en el homocigoto (*HH*) como en el heterocigoto (*Hh*), mientras que la presencia del alelo recesivo sólo se detecta cuando aparece en forma homocigótica (*hh*). Así, sólo es posible crear plantas de guisante cortas cruzando plantas progenitoras que tengan al menos un alelo *h* cada una. Un ejemplo es un cruce de heterocigoto  $\times$  heterocigoto, como el de la figura 3-2.

En este capítulo examinamos la mutación como fuente de variación genética. Analizamos los tipos de mutación, las causas y consecuencias de ésta y los procedimientos bioquímicos y moleculares que se utilizan actualmente para detectar la variación genética en las poblaciones humanas.

		Progenitor	
		h	h
Progenitor	H	Hh	Hh
	H	Hh	Hh

FIGURA 3-1

Cuadro de Punnett que ilustra un cruce entre progenitores homocigotos *HH* y *hh*.



		Progenitor	
		H	h
Progenitor	H	HH	Hh
	h	Hh	hh

**FIGURA 3-2**

Cuadro de Punnett que ilustra un cruce entre dos heterocigotos *Hh*.

## MUTACIÓN: LA FUENTE DE LA VARIACIÓN GENÉTICA

### Tipos de mutación

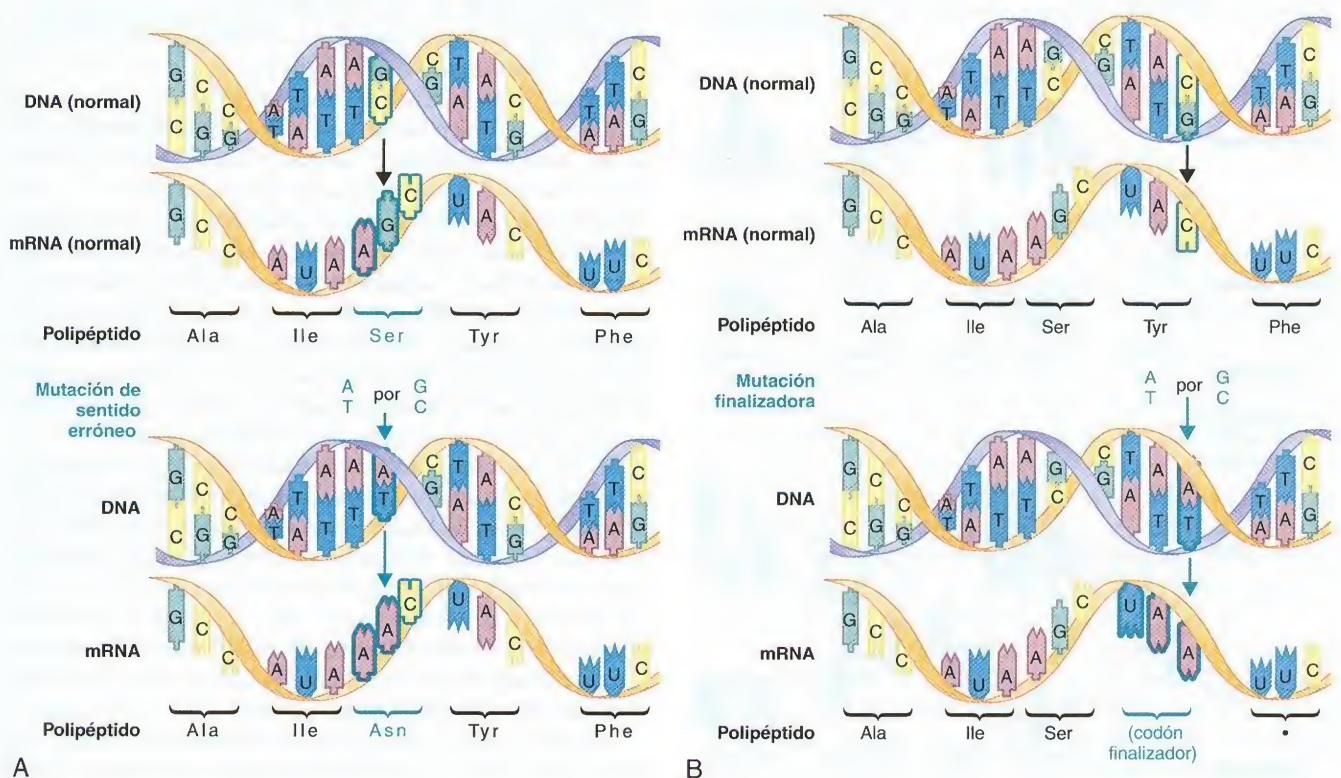
Algunas mutaciones consisten en una alteración del número o la estructura de los cromosomas en una célula. Estas anomalías cromosómicas mayores pueden observarse al microscopio y se comentan en el capítulo 6. Aquí nos centraremos en las mutaciones que sólo afectan a genes únicos y no pueden observarse al microscopio. La mayor parte del capítulo trata de las mutaciones que tienen lugar en el DNA codificante o en las secuencias regu-

ladoras, porque normalmente las mutaciones que se producen en otras partes del genoma no tienen consecuencias clínicas.

Un tipo importante de **mutación de un único gen** es la **sustitución de pares de bases**, en la que un par de bases sustituye a otro\*.

Esto puede provocar un cambio en la secuencia de aminoácidos. Sin embargo, dada la redundancia del código genético, muchas de estas mutaciones no alteran la secuencia de aminoácidos y, por tanto, no tienen consecuencias. Son las denominadas **sustituciones silenciosas**. Las sustituciones de pares de bases que alteran los aminoácidos constan de dos tipos básicos: mutaciones de **cambio de sentido** o de **sentido erróneo** (*missense*, en inglés), que producen un cambio en un único aminoácido, y mutaciones **finalizadoras** o **mutaciones sin sentido** (*nonsense*, en inglés), que dan lugar a uno de los tres codones de stop (UAA, UAG o UGA) en el RNA mensajero (mRNA) (fig. 3-3). Puesto que los codones de stop finalizan la traducción del mRNA, las mutaciones finalizadoras provocan la terminación prematura de la cadena de polipéptidos. A la inversa, si un codón de stop sufre una alteración y pasa a codificar un aminoácido, puede dar lugar a un polipéptido anormalmente alargado. Las alteraciones de las secuencias de aminoácidos pueden tener profundas consecuencias y muchas de las enfermedades genéticas serias que se describen posteriormente son consecuencia de este tipo de alteraciones.

\*En la genética molecular, las sustituciones de pares de bases también se denominan **mutaciones puntuales**. No obstante, «mutación puntual» se utilizaba en la genética clásica en referencia a cualquier mutación demasiado pequeña para que pudiera observarse al microscopio.

**FIGURA 3-3**

Sustitución de pares de bases. Las mutaciones con cambio de sentido o de sentido erróneo (*missense*) (A) producen un único cambio de aminoácidos, mientras que las mutaciones finalizadoras o sin sentido (*nonsense*) (B) producen un codón finalizador en el mRNA. Los codones finalizadores ponen fin a la traducción del polipéptido.



Un segundo tipo importante de mutación consiste en **deleciones** o **inserciones** de uno o más pares de bases. Estas mutaciones, que pueden dar lugar a aminoácidos adicionales o ausentes en una proteína, suelen ser perjudiciales. Un ejemplo de este tipo de mutación es la deleción de tres pares de bases presente en la mayoría de las personas con fibrosis quística (v. cap. 4). Las deleciones e inserciones tienden a ser especialmente perjudiciales cuando el número de pares de bases ausentes o adicionales no es un múltiplo de tres. Puesto que los codones consisten en grupos de tres pares de bases, estas inserciones o deleciones pueden alterar todos los codones posteriores. Son las **mutaciones del marco de lectura** (fig. 3-4). Por ejemplo, la inserción de una única base (una A en el segundo codón) convierte una secuencia de DNA que se lee como 5'-ACT GAT TGC GTT-3' en 5'-ACT GAA TTG CGT-3'. Así, la secuencia de aminoácidos Thr-Asp-Cys-Val pasa a ser Thr-Glu-Leu-Arg. Con frecuencia, una mutación del marco de lectura produce un codón de stop después de la inserción o deleción, lo que desemboca en un polipéptido truncado.

A una escala más amplia, las **duplicaciones** de genes completos también pueden provocar enfermedad genética. Un buen ejemplo de ello es la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth. Este trastorno, llamado así por los tres médicos que lo describieron hace más de un siglo, es una enfermedad del sistema nervioso periférico que causa la atrofia progresiva de los músculos de las extremidades distales. Afecta aproximadamente a una de cada 2.500 personas y adopta varias formas diferentes. Aproximadamente el 70% de los pacientes que presentan la forma más habitual (tipo 1A) muestran una duplicación de 1,5 millones de pares de bases en una copia del cromosoma 17. En consecuencia, tienen tres copias, y no dos, de los genes de esta

región. Uno de los genes, el *PMP22*, codifica un componente de la mielina periférica. La mayor dosis del producto génico contribuye a la desmielinización que caracteriza esta forma del trastorno. Curiosamente, una deleción de esta misma región produce una enfermedad distinta, una neuropatía hereditaria con predisposición a las parálisis por presión. Ya que una reducción (hasta el 50%) o un aumento (hasta el 150%) del producto génico produce enfermedad, se dice que el gen muestra **sensibilidad a la dosis**. Las mutaciones puntuales del propio gen *PMP22* pueden dar lugar a otro tipo más de enfermedad: el síndrome de Dejerine-Sottas, que se caracteriza por debilidad muscular distal, alteraciones sensoriales, atrofia muscular y alargamiento de las raíces nerviosas medulares.

Otros tipos de mutación pueden alterar la regulación de la transcripción o traducción. Una **mutación de la región promotora** puede reducir la afinidad de la RNA polimerasa para un promotor, lo que con frecuencia resulta en una producción reducida de mRNA y, por consiguiente, en una menor producción de una proteína. Las mutaciones de los genes de los factores de transcripción o las secuencias potenciadoras pueden tener efectos similares.

Las mutaciones también pueden interferir en el proceso de corte y empalme (*splicing*) de los intrones cuando se forma mRNA maduro a partir del transcrito de mRNA primario. Las **mutaciones del sitio de splicing**, las que se producen en los límites intrón-exón, alteran la señal necesaria para la escisión correcta de un intrón. Las mutaciones del sitio de *splicing* pueden darse en la secuencia GT que define el sitio de *splicing* 5' (el **sitio donante**) o en la secuencia AG que define el sitio de *splicing* 3' (el **sitio receptor**). También pueden tener lugar en las secuencias que se encuentran cerca de los sitios donante y receptor. Cuando se producen estas mutaciones, la escisión suele producirse en el exón siguiente, en un sitio de *splicing* situado en el exón. Estos sitios de *splicing*, cuyas secuencias de DNA difieren ligeramente de las de los sitios de *splicing* normales, normalmente no se utilizan y están ocultos en el exón. Por eso se los denomina **sitios de splicing crípticos**. El uso de un sitio críptico para el corte y empalme provoca la deleción parcial del exón o, en otros casos, la deleción de un exón completo. Tal como se muestra en la figura 3-5, las mutaciones del sitio de *splicing* también pueden provocar la inclusión anormal de parte o la totalidad de un intrón en el mRNA maduro. Por último, puede producirse una mutación en un sitio de *splicing* críptico, lo que provoca que parezca un sitio de *splicing* normal y, por tanto, compita con el sitio de *splicing* normal.

Varios tipos de secuencias de DNA son capaces de propagar copias de sí mismas, que se insertan en otras ubicaciones de los cromosomas (ejemplos de ello son las repeticiones LINE y *Alu*, descritas en el cap. 2). Estas inserciones pueden causar mutaciones del marco de lectura. Se ha demostrado que la inserción de **elementos móviles** produce casos aislados de neurofibromatosis de tipo 1, distrofia muscular de Duchenne,  $\beta$ -talasemia, cáncer de mama familiar, poliposis familiar (cáncer de colon) y hemofilia A y B (trastornos de la coagulación) en humanos.

El último tipo de mutación que tendremos en cuenta aquí afecta a las secuencias de DNA repetidas en tándem (v. cap. 2) que se producen en ciertos genes relacionados con la enfermedad o sus proximidades. Las unidades repetidas suelen tener tres pares de bases de longitud, así que un ejemplo típico sería CAGCAGCAG. Una persona normal tiene un número

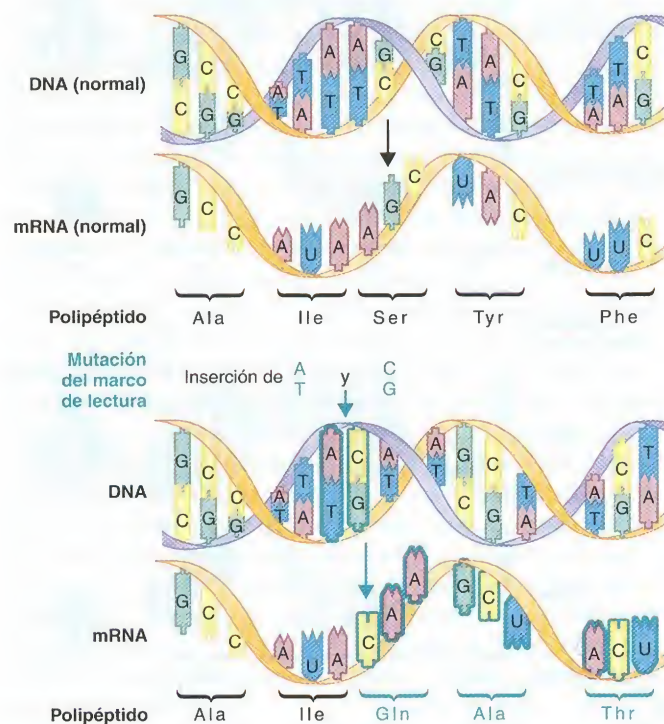
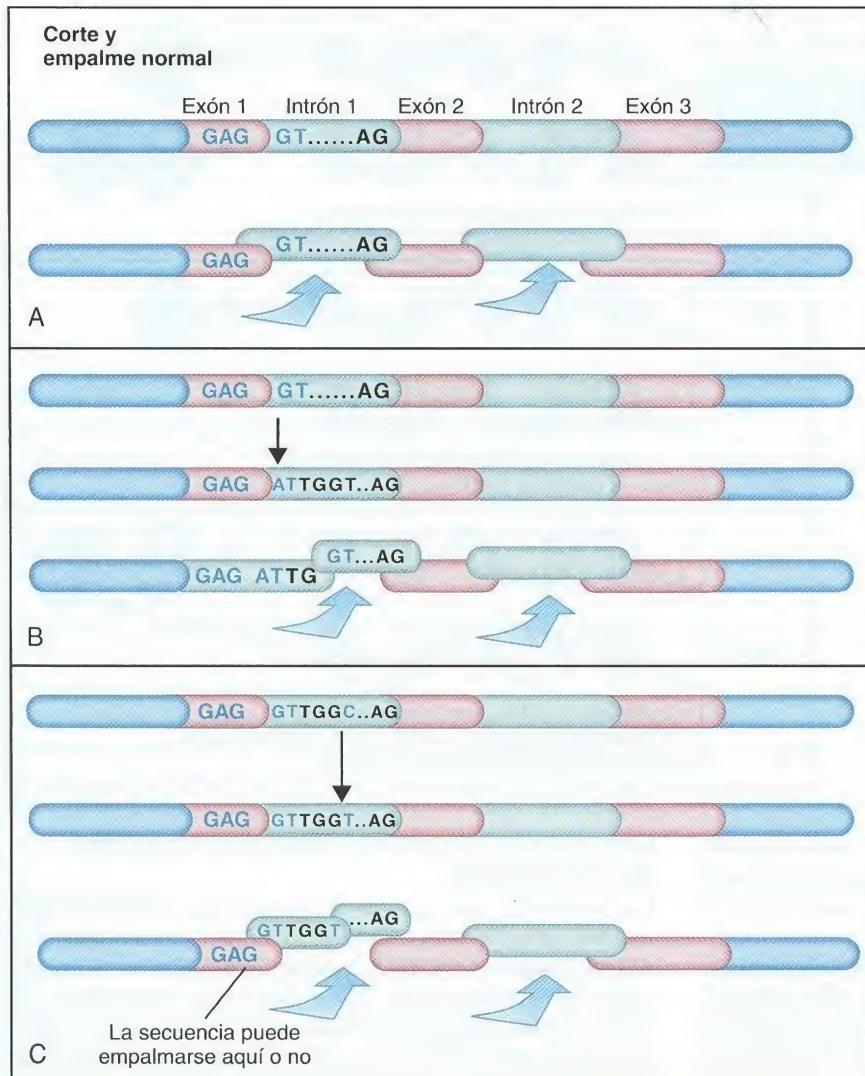


FIGURA 3-4

Las mutaciones del marco de lectura tienen su origen en la deleción de un número de bases que no es múltiplo de tres. Esto altera la totalidad de los codones posteriores al punto de la inserción o deleción.



**FIGURA 3-5**

**A**, Proceso de corte y empalme (*splicing*) normal. **B**, Mutación del sitio de *splicing*. La secuencia donante, GT, es reemplazada por AT. Esto provoca un *splicing* incorrecto que deja parte del intrón en el transcrito de mRNA maduro. En otro ejemplo de mutación del sitio de *splicing* (**C**), se crea un segundo sitio donante CG dentro del primer intrón, lo que da lugar a una combinación de productos de mRNA con *splicings* anormales y normales.

relativamente pequeño de estas repeticiones en tándem (p. ej., de 10 a 30 elementos consecutivos CAG) en una ubicación cromosómica específica. En ocasiones, el número de repeticiones aumenta durante la meiosis o posiblemente durante las etapas iniciales del desarrollo fetal, por lo que el recién nacido podría tener cientos o incluso miles repeticiones en tándem. Cuando esto ocurre en determinadas regiones del genoma, provoca enfermedad génica. Al igual que otras mutaciones, estas repeticiones expandidas pueden transmitirse a los hijos del paciente. En la actualidad se sabe que hay más de una decena de enfermedades genéticas causadas por repeticiones expandidas (v. cap. 4).

Las mutaciones son la causa última de la variación genética. Algunas mutaciones provocan enfermedad genética, pero la mayoría no tienen efectos físicos. Los principales tipos de mutación son las mutaciones de sentido erróneo, finalizadoras, del marco de lectura y del sitio de *splicing*. Las mutaciones también pueden tener su origen en la inserción aleatoria de elementos móviles y se sabe que algunas enfermedades genéticas están causadas por repeticiones expandidas.

### Consecuencias moleculares de la mutación

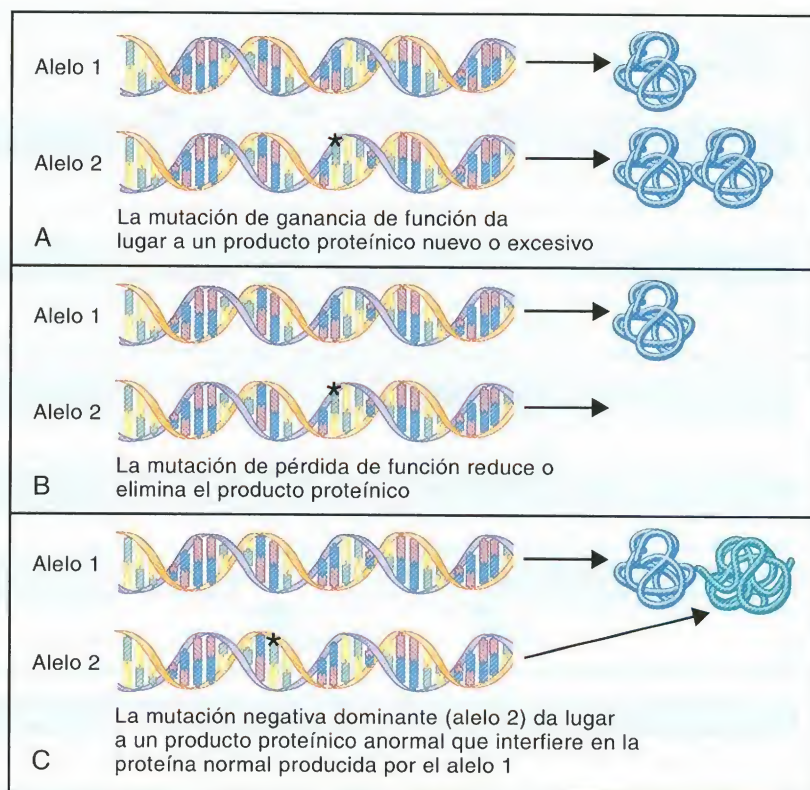
Es útil pensar en las mutaciones en términos de sus efectos en el producto proteico. En líneas generales, las mutaciones pueden producir una **ganancia de función** o una **pérdida de función** del producto proteico (fig. 3-6). En ocasiones, las mutaciones de ganancia de función resultan en un producto proteico completamente nuevo, pero es más frecuente que den lugar a una sobreexpresión del producto o a una expresión inadecuada (esto es, en el tejido o la fase de desarrollo incorrectos). Las mutaciones de ganancia de función provocan trastornos dominantes. La enfermedad de Charcot-Marie-Tooth puede deberse a la sobreexpresión del producto proteico y se considera una mutación de ganancia de función. Otro ejemplo es la enfermedad de Huntington, descrita en el capítulo 4.

Las mutaciones de pérdida de función suelen darse en enfermedades recesivas. En estas enfermedades, la mutación provoca la pérdida del 50% del producto proteico (p. ej., una enzima metabólica), pero el 50% restante es suficiente para un funcionamiento normal. Así, el heterocigoto no se ve afectado, pero sí el homocigoto, que tiene poco producto proteico o ninguno. En algunos casos, sin embargo, el 50% del producto proteico del gen no basta para un funcionamiento normal (**haploinsuficiencia**) y puede aparecer un trastorno dominante.



**FIGURA 3-6**

**A**, Las mutaciones de ganancia de función dan lugar a un nuevo producto proteico o a una mayor cantidad de producto proteico. **B**, Las mutaciones de pérdida de función reducen la cantidad de producto proteico. **C**, Las mutaciones negativas dominantes dan lugar a un producto proteico anormal que interfiere en el producto proteico normal del alelo normal de un heterocigoto.



La haploinsuficiencia se observa, por ejemplo, en el trastorno autosómico dominante conocido como hipercolesterolemia familiar (v. cap. 12). En esta enfermedad, una única copia de una mutación (heterocigosidad) reduce el número de receptores de la lipoproteína de baja densidad (LDL) en un 50%. Los valores de colesterol en los heterocigotos son aproximadamente el doble que los de los homocigotos normales, lo que provoca un aumento sustancial del riesgo de cardiopatía. Al igual que en la mayoría de los trastornos que implican haploinsuficiencia, la enfermedad es más grave en los homocigotos afectados (que tienen pocos receptores de LDL o ninguno) que en los heterocigotos.

Una mutación **negativa dominante** resulta en un producto proteico que no sólo no es funcional, sino que además inhibe la función de la proteína producida por el alelo normal en el heterocigoto. Normalmente, las mutaciones negativas dominantes están presentes en genes que codifican proteínas multimericas (esto es, proteínas compuestas de dos subunidades o más). El colágeno de tipo I (v. cap. 2), que está compuesto de tres unidades helicoidales, es un ejemplo de este tipo de proteínas. Una hélice anormal creada por una única mutación puede combinarse con las otras hélices, deformándolas y produciendo una proteína de triple hélice seriamente comprometida.

Las mutaciones pueden producir una ganancia de función o una pérdida de función del producto proteico. Las mutaciones de ganancia de función están presentes a veces en enfermedades dominantes. La pérdida de función se observa en enfermedades recesivas y en enfermedades que implican haploinsuficiencia, en la que el 50% del producto génico es insuficiente para el funcionamiento normal. En las mutaciones negativas dominantes, el producto proteico anormal interfiere en el producto proteico normal.

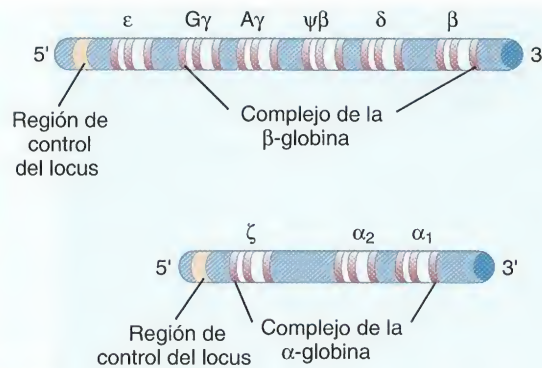
### Consecuencias clínicas de la mutación: los trastornos de la hemoglobina

Los trastornos genéticos de la hemoglobina humana constituyen el grupo más frecuente de enfermedades monogénicas: se calcula que el 7% de la población mundial es portadora de una o más mutaciones de los genes que intervienen en la síntesis de la hemoglobina. Puesto que casi todos los tipos de mutación descritos en este capítulo se han observado en los trastornos de la hemoglobina, éstos sirven de ilustración de las consecuencias clínicas de la mutación.

La molécula de la hemoglobina es un tetrámero compuesto por cuatro cadenas de polipéptidos, dos denominadas  $\alpha$  y dos denominadas  $\beta$ . Las cadenas  $\beta$  están codificadas por un gen del cromosoma 11 y las cadenas  $\alpha$  por dos genes del cromosoma 16 que son muy similares entre sí. Una persona normal tiene dos genes  $\beta$  normales y cuatro genes  $\alpha$  normales (fig. 3-7). Habitualmente, la estricta regulación de estos genes garantiza la producción de cantidades aproximadamente iguales de cadenas  $\alpha$  y  $\beta$ . Cada una de estas cadenas de globina está asociada a un grupo hemo, que contiene un átomo de hierro y se une al oxígeno. Esta propiedad permite a la hemoglobina realizar la función vital de transportar oxígeno en los eritrocitos (glóbulos rojos).

Los trastornos de la hemoglobina pueden clasificarse en dos grandes categorías: anomalías estructurales, en las que la molécula de la hemoglobina está alterada, y talasemias, un grupo de enfermedades en las que la cadena de globina  $\alpha$  o  $\beta$  presenta una estructura normal pero está presente en cantidades reducidas. Otro trastorno, la persistencia hereditaria de la hemoglobina fetal (HPFH; del inglés *hereditary persistence of fetal hemoglobin*), se da cuando la hemoglobina fetal, codificada por los genes de la  $\alpha$ -globina y por dos genes de tipo  $\beta$ -globina denominados  $\gamma$  y  $\gamma$  (v. fig. 3-7), continúa produciéndose después del nacimiento (normalmente, en el nacimiento cesa



**FIGURA 3-7**

Complejo génico de la  $\alpha$ -globina en el cromosoma 16 y complejo génico de la  $\beta$ -globina en el cromosoma 11. El complejo de la  $\beta$ -globina incluye el gen de la  $\epsilon$ -globina, que codifica la globina embrionaria, y los genes de la  $\gamma$ -globina, que codifican la globina fetal. El gen  $\Psi\beta$  no está expresado. El complejo de la  $\alpha$ -globina incluye el gen de la  $\zeta$ -globina, que codifica la  $\alpha$ -globina embrionaria.

la producción de cadenas  $\gamma$  y se inicia la producción de cadenas  $\beta$ ). La HPFH no causa enfermedad y puede compensar una falta de hemoglobina adulta normal.

Se han identificado una gran serie de trastornos de la hemoglobina. Sigue ahora una presentación muy simplificada de las principales formas de estos trastornos. Los trastornos de la hemoglobina, las mutaciones que los causan y sus características principales se resumen en la tabla 3-1.

### Drepanocitosis

La drepanocitosis (o anemia falciforme), que tiene su origen en una anomalía de la estructura de la hemoglobina, está presente aproximadamente en 1 de cada 400 o 600 nacimientos de afroamericanos. Es todavía más común en algunas partes de África, donde puede llegar a afectar a 1 de cada 50 nacimientos, y en ocasiones también se da en poblaciones mediterráneas y de Oriente Medio. Normalmente, la drepanocitosis está causada por una única mutación de cambio de sentido (mutación *missense*) que provoca la sustitución de ácido glutámico por valina en la posición 6 de la cadena polipeptídica de la  $\beta$ -globina. En homocigotos, esta sustitución de aminoácidos altera la estructura de las moléculas de hemoglobina de manera que crean agregados y hacen que los eritrocitos adopten una característica forma de hoz en condiciones de baja tensión de oxígeno (fig. 3-8A). Estas condiciones se dan en los capilares, los diminutos vasos cuyo diámetro es inferior al del eritrocito. Los eritrocitos normales (fig. 3-8B) pueden pasar por los capilares, pero no así los eritrocitos falciformes, que son menos flexibles. Además, los eritrocitos anormales tienden a adherirse al endotelio vascular (el recubrimiento interior de los vasos sanguíneos).

La obstrucción vascular resultante produce hipoxemia (falta de oxígeno) localizada, dolorosas crisis vasooclusivas e infartos de diferentes tejidos, incluyendo hueso, bazo, riñones y pulmones (un infarto es la muerte de tejido debido a hipoxemia). La destrucción prematura de los eritrocitos falciformes reduce el número de eritrocitos circulantes y la concentración de hemoglobina, lo que provoca anemia. El bazo se hipertrofia (esplenomegalia), pero los infartos acaban por destruir este órgano, produciendo cierta pérdida de la función inmunitaria. Esto contribuye a las infecciones bacterianas recurrentes (so-

**TABLA 3-1**

Resumen de los principales trastornos de la hemoglobina

Enfermedad	Tipo de mutación	Características principales de la enfermedad
Drepanocitosis	Mutación de sentido erróneo de la $\beta$ -globina	Anemia, infartos tisulares, infecciones
Enfermedad de la HbH	Deleción o anomalía de tres de los cuatro genes de la $\alpha$ -globina	Anemia de gravedad moderada, esplenomegalia
Eritroblastosis fetal (Hb de Bart)	Deleción o anomalía de los cuatro genes de la $\alpha$ -globina	Anemia o hipoxemia graves, insuficiencia cardíaca congestiva; muerte fetal o neonatal
$\beta^0$ -talasemia	Normalmente mutaciones finalizadoras, del marco de lectura o del sitio del corte y empalme del donante o el receptor; no se produce $\beta$ -globina	Anemia grave, esplenomegalia, anomalías esqueléticas, infecciones; con frecuencia mortal en la primera década si no se trata
$\beta^+$ -talasemia	Normalmente mutaciones de sentido erróneo, reguladoras, de secuencia de consenso en el sitio de <i>splicing</i> o mutaciones crípticas del sitio de <i>splicing</i> ; se produce una pequeña cantidad de $\beta$ -globina	Características similares a las de la $\beta^0$ -talasemia, con frecuencia algo más leves

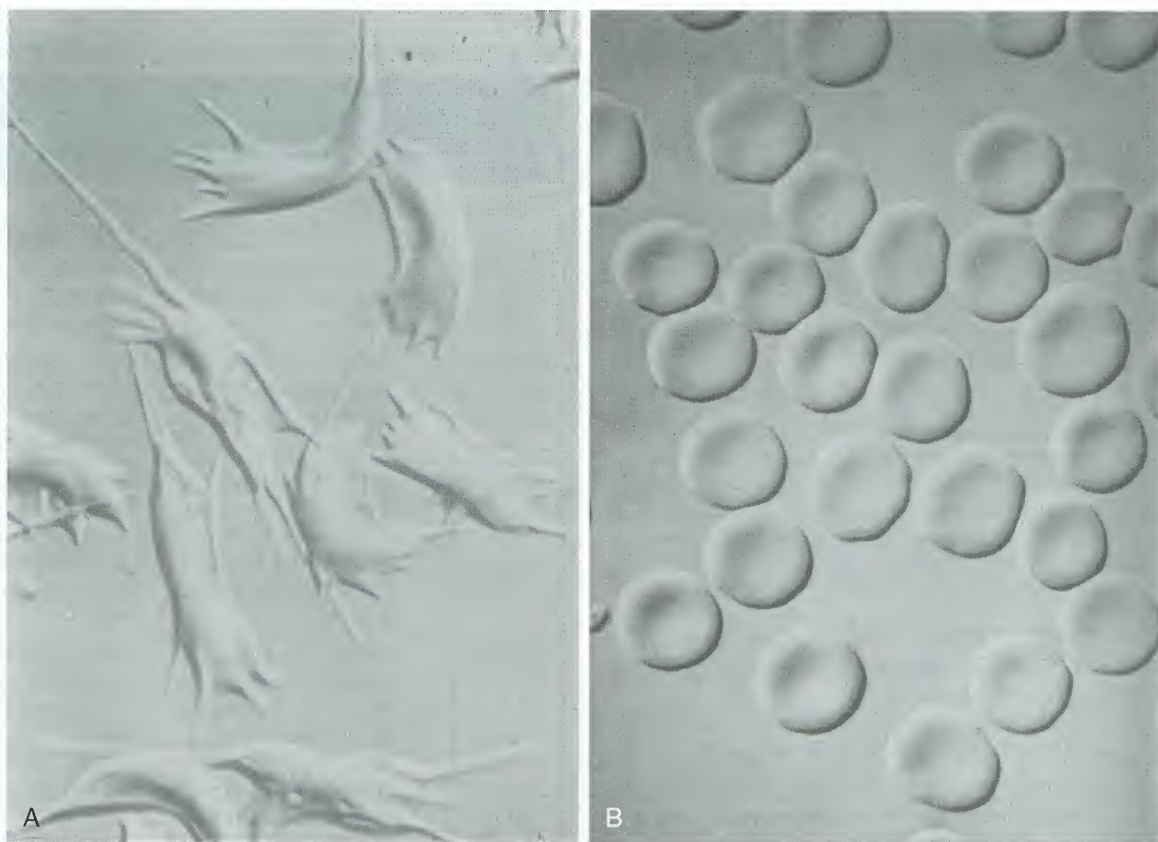
bre todo neumonía) que suelen observarse en las personas con drepanocitosis y son una causa de muerte habitual. En Norteamérica, se calcula que la esperanza de vida de las personas con drepanocitosis está reducida en torno a 30 años.

**La drepanocitosis, que causa anemia, infartos tisulares e infecciones múltiples, es el resultado de una única mutación de sentido erróneo que produce una sustitución de aminoácidos en la cadena de la  $\beta$ -globina.**

### Talasemia

El término *talasemia* proviene de la palabra griega *thalassa* («mar»); la talasemia se describió por primera vez en poblaciones que viven cerca del mar Mediterráneo, aunque también es frecuente en zonas de África, Oriente Medio, India y el sudeste asiático. A diferencia de la drepanocitosis, en la que una mutación altera la estructura de la molécula de hemoglobina, las mutaciones que causan talasemia reducen la cantidad de  $\alpha$ -globina o  $\beta$ -globina. La talasemia puede dividirse en dos grupos principales, la  $\alpha$ -talasemia y la  $\beta$ -talasemia, según la cadena de globina que se encuentre en cantidades reducidas. Cuando se reduce la cantidad de un tipo de cadena, el otro tipo, incapaz de participar en la formación del tetrámero normal, tiende a formar moléculas consistentes en cuatro cadenas formadas únicamente por el tipo que sobra. Son los denominados **homotetrámeros**, en contraste con los **heterotetrámeros** normales formados por cadenas  $\alpha$  y  $\beta$ . En la  $\alpha$ -talasemia, las cadenas de  $\alpha$ -globina son insuficientes, por lo que hay demasiadas cadenas  $\beta$  (o cadenas  $\gamma$  en el feto). Forman homotetrá-



**FIGURA 3-8**

**A**, Los eritrocitos de los pacientes con drepanocitosis adoptan una forma característica en condiciones de baja tensión de oxígeno. **B**, Comparar con los eritrocitos normales.

meros con una capacidad muy reducida de unirse al oxígeno, lo que provoca hipoxemia. En la  $\beta$ -talasemia, las cadenas  $\alpha$  sobrantes forman homotetrámeros que precipitan y dañan las membranas celulares de los precursores de los glóbulos rojos (esto es, las células que forman eritrocitos). Esto da lugar a la destrucción prematura de eritrocitos y anemia.

La mayoría de los casos de  $\alpha$ -talasemia están causados por deleciones de los genes de la  $\alpha$ -globina. La pérdida de uno o dos de estos genes no tiene efectos clínicos. La pérdida o anomalía de tres de los genes  $\alpha$  produce anemia moderadamente grave y esplenomegalia (enfermedad de la HbH). La pérdida de los cuatro genes  $\alpha$ , trastorno que se observa principalmente en el sudeste asiático, produce hipoxemia en el feto y *hydrops fetalis* (una enfermedad en la que se produce una gran acumulación de líquido). Con frecuencia un *hydrops fetalis* grave causa la muerte del feto o el recién nacido.

**Los trastornos de  $\alpha$ -talasemia suelen estar causados por deleciones de los genes de la  $\alpha$ -globina. La pérdida de tres de estos genes provoca anemia moderadamente grave, mientras que la pérdida de los cuatro es mortal.**

Se dice que las personas con una mutación de la  $\beta$ -globina en una copia del cromosoma 11 (heterocigotos) tienen  $\beta$ -talasemia menor, un trastorno que cursa con anemia leve o inexistente y, en general, no requiere tratamiento clínico. Quienes presentan una mutación de la  $\beta$ -globina en ambas copias del

cromosoma desarrollan  $\beta$ -talasemia mayor (también denominada anemia de Cooley) o un trastorno menos grave,  $\beta$ -talasemia intermedia. La  $\beta$ -globina puede estar completamente ausente ( $\beta^0$ -talasemia) o reducida aproximadamente al 10-30% de lo normal ( $\beta^+$ -talasemia). Normalmente, la  $\beta^0$ -talasemia produce un fenotipo patológico más grave, pero como los rasgos de la enfermedad están causados por un exceso de cadenas de  $\alpha$ -globina, la afectación de los pacientes con  $\beta^0$ -talasemia es menos grave cuando también tienen mutaciones de la  $\alpha$ -globina que reducen la cantidad de cadenas de  $\alpha$ -globina.

La  $\beta$ -globina no se produce hasta el nacimiento, por lo que los efectos de la  $\beta$ -talasemia mayor no se advierten clínicamente hasta entre 2 y 6 meses de edad. Los pacientes desarrollan anemia grave. Si la enfermedad no se trata, puede producirse un retraso del crecimiento importante. La anemia causa expansión de la médula ósea, que a su vez provoca alteraciones esqueléticas, incluyendo protuberancia de la mandíbula superior y los pómulos y estrechamiento de los huesos largos (lo que los hace susceptibles a las fracturas). Son habituales la esplenomegalia (fig. 3-9) y las infecciones, y los pacientes con  $\beta$ -talasemia mayor no tratada a menudo mueren en la primera década de vida. La gravedad de la  $\beta$ -talasemia puede variar considerablemente en función de la naturaleza exacta de la mutación responsable.

A diferencia de la  $\alpha$ -talasemia, las deleciones génicas son relativamente raras en la  $\beta$ -talasemia. En cambio, la mayoría de los casos tienen su origen en mutaciones de una única base. Las mutaciones que generan codones de stop, que provocan la





FIGURA 3-9

Niña con  $\beta$ -talasemia mayor que presenta esplenomegalia grave.

terminación de la traducción de la cadena de  $\beta$ , suelen producir  $\beta^0$ -talasemia. Las mutaciones del marco de lectura también suelen producir la forma  $\beta^0$ . Además de las mutaciones del propio gen de la  $\beta$ -globina, con frecuencia se observan alteraciones en las secuencias reguladoras. La transcripción de la  $\beta$ -globina está regulada por un activador y una región anterior conocida como **región de control del locus** (LCR, del inglés *locus control region*) (v. fig. 3-7). Normalmente, las mutaciones de estas regiones reguladoras resultan en la reducción de la síntesis de mRNA y en una disminución, pero no una ausencia completa, de la  $\beta$ -globina ( $\beta^+$ -talasemia). Se han observado también varios tipos de mutaciones del sitio de *splicing*. Si se produce una mutación puntual en un sitio donante o receptor, el *splicing* normal queda destruido por completo y se produce  $\beta^0$ -talasemia. Las mutaciones de las secuencias de consenso de *splicing* suelen producir  $\beta^+$ -talasemia. También pueden darse mutaciones en los sitios de *splicing* crípticos presentes en los intrones o exones del gen de la  $\beta$ -globina, lo que hace que estos sitios queden disponibles para el mecanismo de *splicing*. Estos sitios de *splicing* adicionales compiten entonces con los sitios de *splicing* normales; así, se producen algunas cadenas de  $\beta$ -globina normales y otras anormales. Habitualmente, el resultado es una  $\beta^+$ -talasemia.

**Numerosos tipos distintos de mutaciones pueden producir  $\beta$ -talasemia. Las mutaciones finalizadoras, de cambio del marco de lectura y del sitio de *splicing* tienden a producir una enfermedad más grave. Las mutaciones de la región promotora y las que afectan a secuencias de consenso del sitio de *splicing* y a sitios de *splicing* crípticos tienden a producir una enfermedad menos grave.**

Se han comunicado más de 300 mutaciones diferentes de la  $\beta$ -globina. En consecuencia, la mayoría de los pacientes con  $\beta$ -talasemia no son homocigotos estrictos: normalmente tienen una mutación *diferente* de la  $\beta$ -globina en cada copia del cromosoma 11 y se denominan **heterocigotos compuestos** (fig. 3-10). Aun cuando las mutaciones difieren, cada uno de los dos genes de  $\beta$ -globina está alterado y produce un estado patológico. Es frecuente aplicar el término *homocigoto* libremente a los heterocigotos compuestos.

A veces los pacientes con drepanocitosis o  $\beta$ -talasemia mayor son tratados con transfusiones de sangre y fármacos quelantes para eliminar el exceso de hierro introducido por las transfusiones. La administración profiláctica de antibióticos y de la vacuna antineumocócica ayuda a prevenir las infecciones bacterianas en los pacientes con drepanocitosis, y para aliviar el dolor durante las crisis vasooclusivas se administran analgésicos. Se han realizado trasplantes de médula ósea, que aportan células madre de donante productoras de eritrocitos genéticamente normales, en pacientes con  $\beta$ -talasemia grave o drepanocitosis. No obstante, a menudo es imposible encontrar un donante compatible y la tasa de mortalidad de esta intervención es aún bastante alta (aproximadamente entre el 5 y el 30%, según la gravedad de la enfermedad y la edad del paciente). La falta de  $\beta$ -globina adulta normal puede compensarse reactivando los genes que codifican la  $\beta$ -globina fetal (los genes de la  $\gamma$ -globina, antes descritos). Se están investigando fármacos como la hidroxiurea y el butirato, que pueden reactivar estos genes. Además, los trastornos de la hemoglobina son posibles candidatos para la terapia génica (v. cap. 13).

### Causas de mutación

Se conoce un gran número de agentes causantes de **mutaciones inducidas**. Estas mutaciones, que se atribuyen a causas ambientales conocidas, pueden contrastarse con las **mutaciones espontáneas**, que surgen de manera natural durante el proceso de replicación del DNA. Los agentes que causan mutaciones inducidas se conocen colectivamente como **mutágenos**. Estudios con animales han revelado que la radiación es una clase importante de mutágeno (comentario clínico 3-1). La radiación ionizante, como la producida por los rayos X y la contaminación radiactiva, puede expulsar electrones de los átomos y formar iones cargados eléctricamente. Cuando estos iones se sitúan dentro de la molécula de DNA o en sus proximidades, pueden favorecer reacciones químicas que alteran las bases de DNA. La radiación ionizante también puede romper los enlaces del DNA bicatenario. Esta forma de radiación puede afectar a todas las células del cuerpo, incluyendo las células de la línea germinal.

La **radiación no ionizante** no forma iones cargados, pero puede desplazar los electrones de órbitas interiores a órbitas exteriores dentro de un átomo. El átomo se vuelve químicamente inestable. La radiación ultravioleta (UV), que está presente en la naturaleza en la luz del sol, es un ejemplo de radiación no ionizante. La radiación UV causa la formación de enlaces covalentes entre bases pirimidínicas adyacentes (esto es, citosina o timina). Estos **dímeros pirimidínicos** (un dímero es una molécula con dos subunidades) son incapaces de unirse correctamente con las purinas durante la replicación del DNA; esto provoca una sustitución de pares de bases (fig. 3-11). La radiación UV es absorbida por la piel, por lo que no llega a



**FIGURA 3-10**

**A,** Los verdaderos homocigotos tienen dos alelos idénticos en la secuencia de DNA. Aquí, el homocigoto presenta dos copias de una mutación de una única base, señaladas con el *asterisco* en la misma posición en la secuencia de DNA. Ambas mutaciones (alelos 1 y 2) ejercen un efecto de pérdida de función, lo que origina una enfermedad recesiva. **B,** El mismo efecto se observa en un heterocigoto compuesto, que presenta dos mutaciones diferentes (*asteriscos*) en dos ubicaciones distintas de la secuencia de DNA del gen. Cada alelo ejerce un efecto de pérdida de función, lo que también causa una enfermedad recesiva.



### COMENTARIO CLÍNICO 3-1

#### *Efectos de la radiación en las tasas de mutación*

Al ser la mutación un acontecimiento infrecuente que sólo se produce una vez por cada 10.000 genes por generación, es difícil medirla directamente en humanos. La relación entre exposición a la radiación y mutación es igualmente difícil de evaluar. En una persona que vive en un país desarrollado, la exposición típica durante toda la vida a la radiación ionizante se sitúa en torno a 6 o 7 rems\*. Equivale aproximadamente a 0,01 julios de energía absorbida por kilogramo de tejido. Se cree que entre una tercera parte y la mitad de esta cantidad tiene su origen en intervenciones médicas y dentales con rayos X. Se han producido situaciones lamentables en las que poblaciones humanas específicas han recibido dosis de radiación mucho mayores. La más estudiada de estas poblaciones está formada por los supervivientes de las explosiones de bombas atómicas que tuvieron lugar en Hiroshima y Nagasaki (Japón) al final de la Segunda Guerra Mundial. Muchas de las personas expuestas a dosis elevadas de radiación murieron por sus efectos. Otras sobrevivieron, y muchos de los supervivientes tuvieron hijos.

Para estudiar los efectos de la exposición a la radiación en esta población, un gran equipo de científicos japoneses y norteamericanos realizó investigaciones médicas y genéticas de algunos de los supervivientes. Un número

significativo de ellos desarrollaron cánceres y anomalías cromosómicas en las células somáticas, probablemente como consecuencia de la exposición a la radiación. Para evaluar los efectos de la exposición a la radiación en las líneas germinales de los sujetos, los científicos compararon los hijos de quienes habían sufrido una exposición importante a radiación con los de quienes no lo habían hecho. Aunque es difícil determinar las dosis de radiación con precisión, no hay duda de que, en general, quienes se encontraban más cerca de las explosiones sufrieron niveles de exposición mucho más elevados. Se calcula que el grupo expuesto recibió aproximadamente de 30 a 60 rems de radiación, una radiación muchas veces superior a la media que se recibe durante toda la vida.

En una serie de más de 76.000 hijos de estos supervivientes, los investigadores evaluaron un gran número de factores, incluyendo mortinatos, anomalías cromosómicas, anomalías congénitas, cáncer antes de los 20 años de edad, muerte antes de los 26 años de edad y diversas medidas del crecimiento y el desarrollo (p. ej., cociente de inteligencia). No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los hijos de personas expuestas a radiación y los de quienes no lo estuvieron. Además, se han llevado a cabo estudios genéticos directos de mutaciones utilizando polimorfismos de minisatélites y electroforesis proteínica, un método que

\*Un rem es una unidad estándar para medir la exposición a la radiación.



detecta mutaciones causantes de cambios de aminoácidos (descrito en otro punto de este capítulo). Se comparó a padres e hijos para determinar si se habían producido mutaciones de la línea germinal en varios loci. El número de mutaciones detectadas en los grupos expuestos y no expuestos eran estadísticamente equivalentes.

Más recientemente, estudios de las personas expuestas a la radiación del accidente de la central nuclear de Chernobyl han demostrado un aumento significativo en los cánceres tiroideos en los niños expuestos a radiación. Esto es reflejo de los efectos de las mutaciones somáticas. No obstante, los indicios de una mayor frecuencia de mutaciones de la línea germinal en el DNA codificante para proteínas siguen siendo dudosos. Se han publicado varios estudios de los efectos de la radiación en humanos, entre los que se incluyen investigaciones de quienes viven cerca de centrales nucleares. Las dosis de radiación que reciben estas personas son sustancialmente menores a las de las poblaciones antes descritas y los resultados de estos estudios son ambiguos.

Resulta notable que, a pesar de que en los estudios de Hiroshima y Nagasaki había indicios sustanciales de los efectos de la radiación en las células

somáticas, no se hallaron efectos detectables en las células de la línea germinal. ¿Cuál es la razón? Al ser mortales las dosis elevadas de radiación, muchos de los individuos más afectados no se incluirían en los estudios. Además, como las tasas de mutaciones de la línea germinal son muy pequeñas, incluso poblaciones relativamente grandes de personas expuestas a radiación pueden ser insuficientes para detectar aumentos en las tasas de mutaciones. También es posible que la reparación del DNA compensara algunos de los daños de la línea germinal inducidos por la radiación.

Estos resultados demuestran que la exposición a radiación, que está claramente asociada a mutaciones somáticas, no debe tomarse a la ligera. Las pruebas nucleares de superficie en el sudoeste americano han producido mayores tasas de leucemia y cáncer tiroideo en un segmento de la población. El radón, un gas radiactivo que se produce con la descomposición del uranio presente en la naturaleza, se halla en valores peligrosamente elevados en algunas casas y supone un riesgo de cáncer de pulmón. Debe evitarse una exposición innecesaria a radiación, sobre todo de las gónadas o los fetos en desarrollo.

línea germinal pero puede causar cáncer de piel (comentario clínico 3-2).

Diversas sustancias químicas también pueden inducir mutaciones, a veces debido a su similitud química con las bases de DNA. Por causa de esta similitud, estos **análogos de bases**, como el 5-bromouracilo, pueden sustituir a una verdadera base

de DNA durante la replicación. El análogo no es exactamente igual a la base que reemplaza, por lo que puede causar errores de emparejamiento durante las replicaciones posteriores. Otros mutágenos químicos, como los colorantes de acridina, pueden insertarse físicamente entre las bases existentes, deformando la hélice de DNA y causando mutaciones del marco de lectu-



### COMENTARIO CLÍNICO 3-2

#### **Xeroderma pigmentoso: una enfermedad de la reparación incorrecta del DNA**

Una consecuencia inevitable de la exposición a la radiación UV es la formación de dímeros de pirimidina potencialmente peligrosos en el DNA de las células de la piel. Afortunadamente, el eficaz sistema de reparación por escisión de nucleótidos (NER, del inglés *nucleotide excision repair*) elimina estos dímeros en las personas normales. En los afectados por xeroderma pigmentoso (XP), una rara enfermedad autosómica recesiva, este sistema no funciona correctamente y los errores de replicación del DNA resultantes provocan sustituciones de pares de bases en las células de la piel. La gravedad del XP varía de manera sustancial, pero normalmente los síntomas iniciales se observan en los dos primeros años de vida. Los pacientes desarrollan piel seca y escamosa (xeroderma), junto con pecas extensas y pigmentación cutánea anormal (pigmentoso). Los tumores cutáneos, que pueden ser numerosos, aparecen normalmente a los 10 años de edad. Se estima que el riesgo de tumores cutáneos en las personas con XP es aproximadamente 1.000 veces mayor. Estos cánceres se concentran principalmente en las partes del cuerpo expuestas al sol. Se aconseja a los pacientes que eviten las fuentes de luz UV (p. ej., la luz del sol) y los tumores cancerosos se eliminan quirúrgicamente. Se observan anomalías neurológicas en aproximadamente el 30% de las personas con XP. Pueden aparecer cánceres graves potencialmente mortales antes de los 20 años de edad.

El sistema NER está codificado al menos por 28 genes diferentes, y las mutaciones heredadas de cualquiera de siete de ellos pueden originar XP. Estos genes codifican las helicasas que desenrollan la hélice de DNA bicatenario, una endonucleasa que corta el DNA en el lugar del dímero, una exonucleasa que elimina el dímero y los nucleótidos adyacentes, una polimerasa que rellena el hueco con bases de DNA (usando la hebra de DNA complementario como molde) y una ligasa que vuelve a unir la porción corregida de DNA a la hebra original.

Es necesario poner de relieve que la expresión del XP necesita mutaciones de la línea germinal de genes del NER, así como mutaciones somáticas no corregidas posteriores de genes de las células cutáneas. Algunas de estas mutaciones somáticas pueden afectar a los genes que favorecen el cáncer (v. cap. 11), lo que conduce a la formación de tumores. Todas las mutaciones de las propias células cutáneas son somáticas y por tanto no se transmiten a las generaciones futuras.

El NER es uno de los tipos de reparación del DNA. En la tabla que sigue se dan ejemplos de otras enfermedades que tienen su origen en defectos de varios tipos de mecanismos de reparación del DNA.



Xeroderma pigmentoso. La piel de este paciente presenta múltiples lesiones hiperpigmentadas y se han marcado tumores cutáneos para su escisión.



## COMENTARIO CLÍNICO 3-2

**Xeroderma pigmentoso: una enfermedad de la reparación incorrecta del DNA (cont.)**

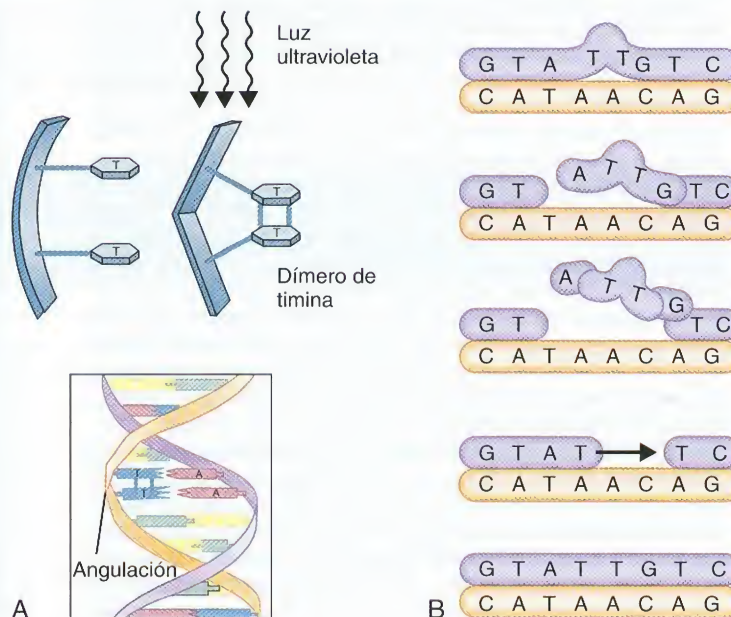
Ejemplos de enfermedades causadas por un defecto de la reparación del DNA

Enfermedad	Manifestaciones	Tipo de defecto de reparación
Xeroderma pigmentoso	Tumores cutáneos, fotosensibilidad, cataratas, anomalías neurológicas	Defectos de la reparación por escisión de nucleótidos, incluyendo mutaciones de los genes de la helicasa y la endonucleasa
Síndrome de Cockayne	Estatura reducida, anomalías esqueléticas, atrofia óptica, sordera, fotosensibilidad, retraso mental	Reparación defectuosa de los daños inducidos por UV en el DNA transcripcionalmente activo; coincidencia etiológica y sintomática considerable con el xeroderma pigmentoso y la tricotodistrofia
Anemia de Fanconi	Anemia; susceptibilidad a la leucemia; malformaciones en las extremidades, el riñón y el corazón; inestabilidad cromosómica	Pueden estar implicados hasta ocho genes diferentes, pero todavía no se conoce su papel exacto en la reparación del DNA
Síndrome de Bloom	Deficiencia del crecimiento, inmunodeficiencia, inestabilidad cromosómica, mayor incidencia del cáncer	Mutaciones en la familia de la helicasa reqQ
Síndrome de Werner	Cataratas, osteoporosis, aterosclerosis, pérdida de elasticidad de la piel, estatura baja, diabetes, mayor incidencia del cáncer; a veces se describe como «envejecimiento prematuro»	Mutaciones en la familia de la helicasa reqQ
Ataxia-telangiectasia	Ataxia cerebelosa, telangiectasias*, deficiencia inmunitaria, mayor incidencia del cáncer, inestabilidad cromosómica	Probablemente el producto génico normal esté implicado en la interrupción del ciclo celular normal una vez que se producen los daños del DNA
Cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis	Tumores del colon proximales, mayor susceptibilidad a otros tipos de cáncer	Mutaciones en cualquiera de seis genes de reparación de los errores de emparejamiento

\*Las telangiectasias son lesiones vasculares causadas por la dilatación de pequeños vasos sanguíneos. Normalmente esto produce una coloración de la piel.

FIGURA 3-11

**A.** Los dímeros pirimidínicos se originan cuando se forman enlaces covalentes entre las bases pirimidínicas adyacentes (citocina o timina). Esto deforma el DNA, interfiriendo en el emparejamiento de bases normal. **B.** El defecto se repara mediante la eliminación y sustitución del dímero y las bases a ambos lados, utilizando la hebra de DNA complementario como plantilla.



ra. Hay otros mutágenos que pueden alterar directamente las bases de DNA y causar errores de replicación. Un ejemplo de los últimos es el ácido nitroso, que elimina un grupo amínico de la citosina y la convierte en uracilo. Aunque el uracilo está presente normalmente en el RNA, imita la acción de emparejamiento de la timina en el DNA. Así, se empareja con la adenina

en lugar de la guanina, como habría hecho la citosina original. El resultado final es una sustitución de pares de bases.

En la actualidad se conocen centenares de sustancias químicas que son mutágenas en animales de experimentación. Entre ellas se encuentran la mostaza nitrogenada, el cloruro de vinilo, los fármacos alquilantes, el formaldehído, el nitrito



de sodio y la sacarina. Algunas de estas sustancias químicas son mutágenos mucho más potentes que otras. La mostaza nitrogenada, por ejemplo, es un mutágeno potente, mientras que la sacarina es relativamente débil. Aunque algunas sustancias químicas mutágenas están producidas por los humanos, muchas están presentes en el medio ambiente de forma natural (p. ej., la aflatoxina B<sub>1</sub>, un contaminante habitual de los alimentos).

Se sabe que muchas sustancias del medio ambiente son mutágenas, incluyendo la radiación ionizante y no ionizante y centenares de sustancias químicas diferentes. Estos mutágenos son capaces de causar sustituciones de bases, deleciones y cambios del marco de lectura. La radiación ionizante puede inducir interrupciones del DNA bicatenario. Algunos mutágenos están presentes en la naturaleza y otros son de origen humano.

### Reparación del DNA

Teniendo en cuenta que en cada división celular deben replicarse 3.000 millones de pares de bases de DNA, así como el gran número de mutágenos a los que estamos expuestos, la replicación del DNA es asombrosamente exacta. Una de las principales razones de esta exactitud es el proceso de **reparación del DNA**, que tiene lugar en todas las células normales de los organismos superiores. Varias decenas de enzimas intervienen en la reparación del DNA dañado. Conjuntamente, reconocen una base alterada, la eliminan cortando la hebra de DNA, la sustituyen por la base correcta (determinada por la hebra complementaria) y vuelven a sellar el DNA. Se estima que estos mecanismos de reparación corrigen al menos el 99,9% de los errores iniciales.

Dado que la reparación del DNA es esencial para su replicación exacta, los defectos de los sistemas de reparación del DNA pueden provocar muchos tipos de enfermedad. Por ejemplo, las mutaciones heredadas de los genes responsables de la **reparación de los errores de emparejamiento del DNA** resultan en la persistencia de células con errores de replicación (esto es, errores de emparejamiento) y pueden causar algunos tipos de cáncer (v. cap. 11). Una menor capacidad de reparar las **roturas de la doble cadena del DNA** puede provocar cáncer ovárico o de mama. La **reparación por escisión de nucleótidos** es necesaria para eliminar las alteraciones más grandes en la hélice del DNA (p. ej., dímeros pirimidínicos); los defectos de la reparación por escisión provocan varias enfermedades, un ejemplo de las cuales es el xeroderma pigmentoso (v. comentario clínico 3-2).

La reparación del DNA ayuda a garantizar la exactitud de la secuencia de DNA mediante la corrección de los errores de replicación (errores de emparejamiento), reparando las interrupciones del DNA bicatenario y eliminando los nucleótidos dañados.

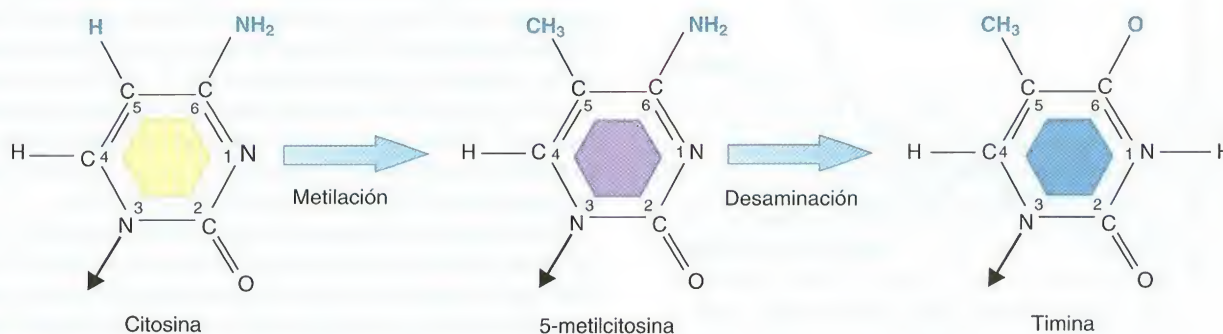
### Tasas de mutación

¿Con cuánta frecuencia se producen mutaciones espontáneas? En el nivel de los nucleótidos se calcula que la tasa de mutación está situada en torno a  $10^{-9}$  por par de bases por división celular (esta cifra representa las mutaciones que han escapado al proceso de reparación del DNA). En el nivel del gen, la tasa de mutación es muy variable, oscilando entre  $10^{-4}$  y  $10^{-7}$  por locus por división celular. Hay al menos dos razones para esta gran amplitud de variación: el tamaño del gen y la susceptibilidad de ciertas secuencias de nucleótidos.

En primer lugar, el tamaño de los genes varía enormemente. El gen de la somatostatina, por ejemplo, es bastante pequeño, con 1.480 pb. En cambio, el gen responsable de la distrofia muscular de Duchenne (*DMD*) abarca más de dos millones de pares de bases. Como cabe esperar, los genes más grandes son más susceptibles a la mutación y normalmente la experimentan con más frecuencia que los genes más pequeños. El gen *DMD*, así como los genes responsables de la hemofilia A y la neurofibromatosis de tipo 1, son muy grandes y presentan tasas de mutación elevadas.

En segundo lugar, está demostrado que ciertas secuencias de nucleótidos son especialmente susceptibles a la mutación. Son las que se denominan **puntos calientes de mutación (hotspots)**. El ejemplo más conocido es la secuencia de dos bases (**dinucleótido**) CG. En los mamíferos, en torno al 80% de los dinucleótidos CG son **metilados**: un grupo de metilo se une a la base de citosina. Una citosina metilada, la 5-metilcitosina, pierde fácilmente un grupo amínico, con lo que se convierte en timina. El resultado final es una mutación de citosina a timina (fig. 3-12). Estudios de mutaciones en enfermedades genéticas humanas han puesto de manifiesto que la tasa de mutación en los dinucleótidos CG es unas 12 veces mayor que en otras secuencias dinucleótidas. Se han identificado puntos calientes de mutación, en forma de dinucleótidos CG, en diversos genes de enfermedades humanas importantes, incluyendo los genes del procógeno responsables de la osteogénesis imperfecta (v. cap. 2). En los capítulos 4 y 5 se comentan otros ejemplos de enfermedades.

Las tasas de mutación también varían considerablemente con la edad del paciente. Algunas anomalías cromosómicas aumen-



**FIGURA 3-12**

Metilación de la citosina. La adición de un grupo metilo ( $\text{CH}_3$ ) a una base de citosina forma 5-metilcitosina. La pérdida subsiguiente de un grupo amínico (desaminación) forma timina. El resultado es una sustitución citosina  $\rightarrow$  timina.



tan de manera espectacular con la edad de la madre (v. cap. 6). Además, las mutaciones de un único gen pueden aumentar con la edad del padre. Este aumento se observa en varios trastornos de un único gen, como el síndrome de Marfan y la acondroplasia. Como se muestra en la figura 3-13, el riesgo de producir un niño con síndrome de Marfan es aproximadamente cinco veces mayor en un padre de más de 40 años de edad que en un padre en la veintena. El efecto de la edad del padre suele atribuirse al hecho de que las células madre que originan los espermatozoides siguen dividiéndose durante toda la vida, lo que permite la acumulación progresiva de los errores de replicación del DNA.

Debido a su tamaño, los grandes genes tienen en general más probabilidades de experimentar mutaciones que los genes pequeños. Los puntos calientes de mutación, especialmente los dinucleótidos CG metilados, muestran tasas de mutación elevadas. En algunos trastornos de un único gen, hay un aumento sustancial del riesgo de mutación con una edad paterna avanzada.

### DETECCIÓN Y MEDICIÓN DE LA VARIACIÓN GENÉTICA

Durante siglos, los humanos han sentido una gran curiosidad por las diferencias que se observan entre los individuos. La atención se centró mucho tiempo en las diferencias observables como el color de la piel o la forma y el tamaño del cuerpo. Sólo en siglo xx fue posible examinar la variación en los genes, la consecuencia de las mutaciones acumuladas con el tiempo. La evaluación y medición de esta variación en poblaciones y familias son importantes para mapear los genes en ubicaciones específicas en cromosomas, un paso clave en la determinación de la función génica (v. cap. 8). La evaluación de la variación genética ofrece además la base de gran parte del diagnóstico genético y tiene una gran utilidad en la medicina forense. En esta sección se describen varios métodos clave para detectar la variación genética en humanos por orden de aparición.

### Grupos sanguíneos

Se han definido varias decenas de sistemas de grupos sanguíneos basados en los antígenos situados en la superficie de los

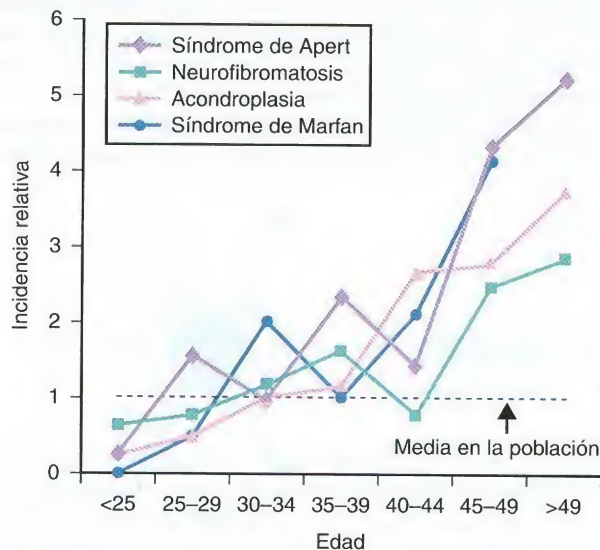


FIGURA 3-13

Efecto de la edad paterna. En algunos trastornos de un único gen, el riesgo de producir un niño con la enfermedad (eje y) aumenta con la edad del padre (eje x).

eritrocitos. Algunos intervienen a la hora de determinar si una persona puede recibir una transfusión de sangre de un donante específico. Debido a las grandes diferencias entre individuos en términos de grupos sanguíneos, los sistemas ofrecieron un importante medio inicial de evaluar la variación genética.

Cada uno de los sistemas de grupos sanguíneos está determinado por un gen o conjunto de genes diferente. Los distintos antígenos que pueden expresarse en un sistema son el resultado de las diferentes secuencias de DNA en estos genes. Aquí se describen dos sistemas de grupos sanguíneos que tienen una significación médica especial: los sistemas ABO y Rh. Ambos tienen una importancia fundamental para determinar la compatibilidad de las transfusiones de sangre y los injertos tisulares. Algunas combinaciones de estos sistemas pueden producir incompatibilidad maternofoetal, a veces con resultados graves para el feto. Estas cuestiones se discuten en detalle en el capítulo 9.

### Grupo sanguíneo ABO

Las transfusiones de sangre humana empezaron a realizarse ya en 1818, pero a menudo no tenían éxito. Tras la transfusión, algunos receptores experimentaban una reacción hemolítica masiva, a veces mortal. En 1900, Karl Landsteiner descubrió que esta reacción estaba causada por los antígenos ABO situados en la superficie eritrocitaria. El sistema ABO consiste en dos antígenos principales, denominados A y B. Una persona puede tener uno de cuatro grupos sanguíneos principales: las personas con el grupo sanguíneo A son portadoras del antígeno A en los eritrocitos, las del grupo B tienen del antígeno B, las del grupo AB tanto del A como del B, y las del grupo O no tienen de ninguno de los dos. Cada individuo tiene anticuerpos que reaccionan contra cualquier antígeno que no esté presente en la superficie de sus glóbulos rojos. Por ejemplo, una persona con el grupo A tiene anticuerpos anti-B, y transfundirle sangre del grupo B provoca una grave reacción de los anticuerpos. Es sencillo determinar el grupo sanguíneo ABO en el laboratorio mezclando una pequeña muestra de sangre de una persona con soluciones que contienen diferentes anticuerpos y observando qué combinaciones causan la aglutinación característica de una interacción anticuerpo-antígeno.

El sistema ABO, que está codificado por un único gen del cromosoma 9, consiste en tres alelos primarios, denominados  $I^A$ ,  $I^B$  e  $I^O$ . (También hay subtipos de los alelos  $I^A$  e  $I^B$ , pero no se tratan aquí.) Las personas con el alelo  $I^A$  tienen el antígeno A en la superficie de los eritrocitos (grupo sanguíneo A) y las personas con  $I^B$  tienen el antígeno B en la superficie celular (grupo sanguíneo B). Quienes tienen los dos alelos expresan ambos antígenos (grupo sanguíneo AB) y quienes presentan dos copias del alelo  $I^O$  no tienen ningún antígeno (grupo sanguíneo O). Dado que el alelo  $I^O$  no produce ningún antígeno, las personas que son heterocigotos  $I^A I^O$  o  $I^B I^O$  tienen los grupos sanguíneos A y B, respectivamente (tabla 3-2).

Puesto que las poblaciones varían sustancialmente en términos de la frecuencia de aparición de los alelos ABO, el locus ABO fue el primer sistema de grupos sanguíneos que se utilizó extensamente en estudios de la variación genética entre individuos y poblaciones. Por ejemplo, los estudios iniciales revelaron que el antígeno A es relativamente frecuente en las poblaciones de Europa occidental y el antígeno B es especialmente frecuente en los asiáticos. Ninguno de los antígenos es



**TABLA 3-2**  
Relación entre el genotipo ABO y el grupo sanguíneo

Genotipo	Grupo sanguíneo	Anticuerpos presentes
$I^A I^A$	A	Anti-B
$I^A i$	A	Anti-B
$I^B I^B$	B	Anti-A
$I^B i$	B	Anti-A
$I^A I^B$	AB	Ninguno
$ii$	O	Anti-A y anti-B

habitual en las poblaciones nativas de Sudamérica, que en su gran mayoría tienen el grupo sanguíneo O.

### Sistema Rh

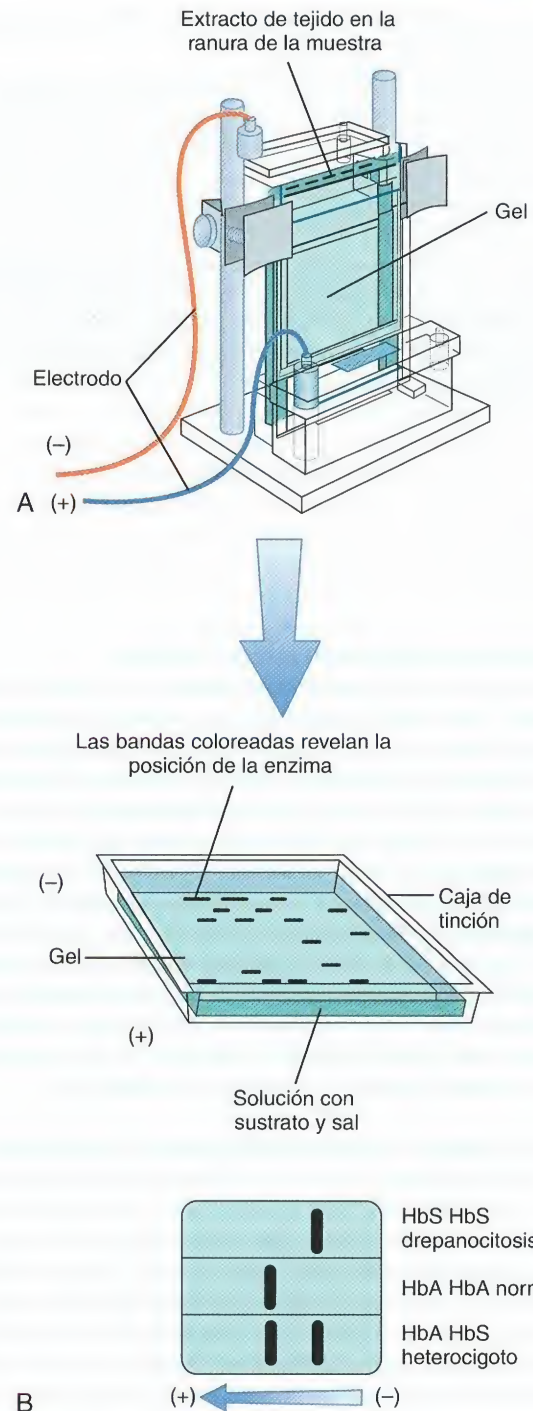
Al igual que el sistema ABO, el sistema Rh se define en función de los antígenos presentes en la superficie de los eritrocitos. Este sistema debe su nombre al macaco de la India (mono *rhesus* o *Macaca mulata*), el animal de experimentación en el cual Landsteiner lo aisló por primera vez en la década de 1930. Se determina en el laboratorio mediante un procedimiento similar al descrito para el sistema ABO. El sistema Rh varía considerablemente entre individuos y poblaciones, por lo que ha sido otro instrumento de gran utilidad para evaluar la variación genética. La base molecular de la variación en los sistemas ABO y Rh se ha dilucidado (se hallarán más detalles en la bibliografía recomendada al final de este capítulo).

**Los grupos sanguíneos, de los que son ejemplos los sistemas ABO y Rh, han supuesto un importante medio para estudiar la variación genética humana. La variación de los grupos sanguíneos es el resultado de los antígenos presentes en la superficie de los eritrocitos.**

### Electroforesis de proteínas

Aunque los sistemas de los grupos sanguíneos han sido útiles para medir la variación genética, su número es bastante limitado. La **electroforesis de proteínas**, desarrollada por primera vez en la década de 1930 y aplicada extensamente en humanos en los años cincuenta y sesenta, incrementó de manera considerable el número de sistemas polimórficos detectables. Este procedimiento utiliza el hecho de que la diferencia de un único aminoácido en una proteína (el resultado de una mutación en la secuencia correspondiente de DNA) puede causar una ligera diferencia en la carga eléctrica de la proteína.

Un ejemplo es la mutación de la drepanocitosis común antes descrita. La sustitución de ácido glutámico por valina en la cadena de la  $\beta$ -globina produce una diferencia en la carga eléctrica porque el ácido glutámico tiene dos grupos carboxilos, mientras que la valina sólo tiene uno. La electroforesis puede utilizarse para determinar si una persona tiene la hemoglobina normal (HbA) o la mutación que causa la drepanocitosis (HbS). La hemoglobina se coloca en un gel cargado eléctricamente compuesto de almidón, agarosa o poliacrilamida (fig. 3-14A). La ligera diferencia en la carga resultante de la diferencia del aminoácido hace que las formas de la HbA



**FIGURA 3-14**

Proceso de la electroforesis de proteínas. **A**, Se coloca una muestra de tejido en la ranura encima del gel y se aplica una corriente eléctrica al gel. Después de la tinción, se hacen visibles distintas bandas que representan las moléculas con diferentes cargas eléctricas y, por tanto, diferentes secuencias de aminoácidos. **B**, Los homocigotos HbA muestran una única banda más próxima al polo positivo, mientras que los homocigotos HbS muestran una única banda más próxima al polo negativo. Los heterocigotos, que tienen ambos alelos, muestran dos bandas.

y la HbS migren a velocidades diferentes por el gel. Se deja que las moléculas de la proteína migren durante varias horas y luego se las tiñe con soluciones químicas para poder ver sus posiciones (fig. 3-14B). A partir del patrón resultante es posible determinar si la persona es un homocigoto de HbA, un



homocigoto de HbS o un heterocigoto con HbA en una copia del cromosoma y HbS en la otra.

La electroforesis de proteínas se ha empleado para detectar variaciones de aminoácidos en centenares de proteínas humanas. No obstante, las sustituciones silenciosas, que no alteran los aminoácidos, no pueden detectarse con este método. Además, algunas sustituciones de aminoácidos no alteran la carga eléctrica de la molécula de la proteína. Por estas razones, se estima que la electroforesis de proteínas sólo detecta aproximadamente una tercera parte de las mutaciones que tienen lugar en el DNA codificante. Por otro lado, las sustituciones de una única base en el DNA no codificante no suelen detectarse con electroforesis de proteínas.

La electroforesis de proteínas detecta variaciones en genes que codifican ciertas proteínas séricas. Estas variaciones son observables porque las proteínas con ligeras diferencias en la secuencia de aminoácidos migran a distintas velocidades en geles cargados eléctricamente.

### Detección de la variación en el nivel del DNA

Se estima que la variación del DNA humano se produce a una media de 1 por cada 300-500 pb. Así, existen aproximadamente 10 millones de polimorfismos en los 3.000 millones de pares de bases que componen el genoma humano. Puesto que sólo hay unos 100 grupos sanguíneos y polimorfismos electroforéticos de proteínas, estos métodos sólo han detectado una fracción diminuta de la variación del DNA humano, a pesar de que la evaluación de esta variación es fundamental para el mapeo génico y el diagnóstico genético (v. caps. 8 y 13). Por fortuna, los procedimientos moleculares desarrollados desde la década de 1980 han permitido la detección de millones de polimorfismos nuevos en el nivel del DNA. Estos métodos, que han revolucionado la práctica y el potencial de la genética médica al mismo tiempo, se describen a continuación.

### Técnica de Southern y análisis de fragmentos de restricción

Uno de los métodos iniciales para la detección de la variación genética en el nivel del DNA aprovechaba la existencia de las enzimas bacterianas denominadas **endonucleasas de restricción** o **enzimas de restricción**. Estas enzimas parten el DNA humano en secuencias específicas llamadas **sitios de restricción**. Por ejemplo, la bacteria intestinal *Escherichia coli* produce una enzima de restricción, denominada *EcoRI*, que reconoce la secuencia de DNA GAATTC. Cada vez que se encuentra con esta secuencia, la enzima la parte entre la G y la A (fig. 3-15).

Una **digestión por enzimas de restricción** del DNA humano con esta enzima producirá más de un millón de fragmentos de DNA (**fragmentos de restricción**). Estos fragmentos se someten luego a electroforesis en gel, en la cual los más pequeños migran más rápido que los más grandes (fig. 3-16). El DNA se desnaturaliza (esto es, pasa de tener una forma bicatenaria a una forma monocatenaria) mediante su exposición a soluciones químicas alcalinas. Para fijar sus posiciones de manera permanente, los fragmentos de DNA se transfieren del gel a una membrana sólida como la nitrocelulosa (se trata de una **transferencia de Southern**, por el hombre que inventó el proceso a mediados de la década de 1970). En este punto, la membrana sólida, con frecuencia llamada **técnica de Southern**, contiene muchos miles de fragmentos dispuestos en función de su tamaño. Debido a su gran número, los fragmentos son indistinguibles entre sí.

Para visualizar únicamente los fragmentos correspondientes a una región específica de DNA, se construye una **sonda**, que consiste en una pequeña pieza de DNA humano monocatenario (de varias kilobases [kb] de longitud) mediante procedimientos de DNA recombinante (cuadro 3-1). La sonda se marca, a menudo con un isótopo radiactivo, y luego se expone a la técnica de Southern. La sonda se somete al emparejamiento de bases complementarias sólo con los fragmentos correspondientes de DNA monocatenario complementario en la transferencia identificando uno o varios fragmentos de una porción específica del DNA. Para visualizar la posición en la transferencia en la que se hibrida la sonda, la transferencia se expone a una película de rayos X, que se oscurece en la posición de la sonda debido a la emisión de partículas radiactivas de la sonda marcada. Normalmente, estas posiciones oscurecidas se denominan **bandas**, y la película es una **autorradiografía** (fig. 3-17).

La técnica de Southern puede emplearse de diferentes maneras. Por ejemplo, puede detectar inserciones o deleciones en las secuencias de DNA, que hacen que fragmentos concretos sean más grandes o más pequeños. Si una mutación causante de enfermedad altera un sitio de restricción específico, como en el caso de la drepanocitosis (fig. 3-18), este método puede emplearse como instrumento diagnóstico barato y eficaz. Puesto que la mayoría de mutaciones causantes de enfermedad no afectan a sitios de restricción, este método es algo limitado y pueden emplearse otros procedimientos más nuevos. Por último, la técnica de Southern fue instrumental en el análisis de los **polimorfismos de la longitud de fragmentos de restricción** (RFLP, del inglés *restriction fragment length polymorphisms*), que están presentes en todo el genoma humano como conse-

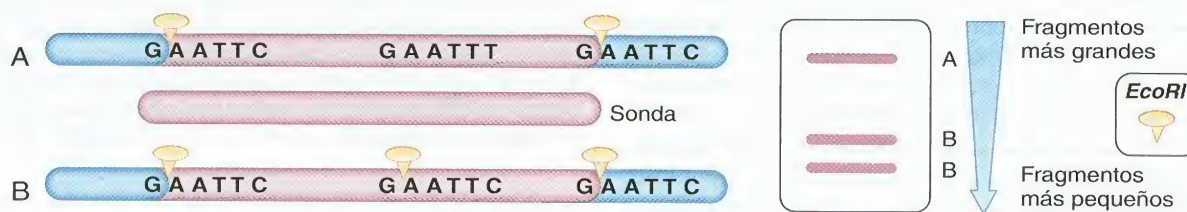


FIGURA 3-15

Corte del DNA por la enzima de restricción *EcoRI*. En B, la enzima divide las tres secuencias de reconocimiento GAATTC produciendo dos fragmentos más pequeños. En A, la secuencia media es GAATTT en lugar de GAATTC, por lo que la enzima no puede dividirla. El resultado es un único fragmento más largo.



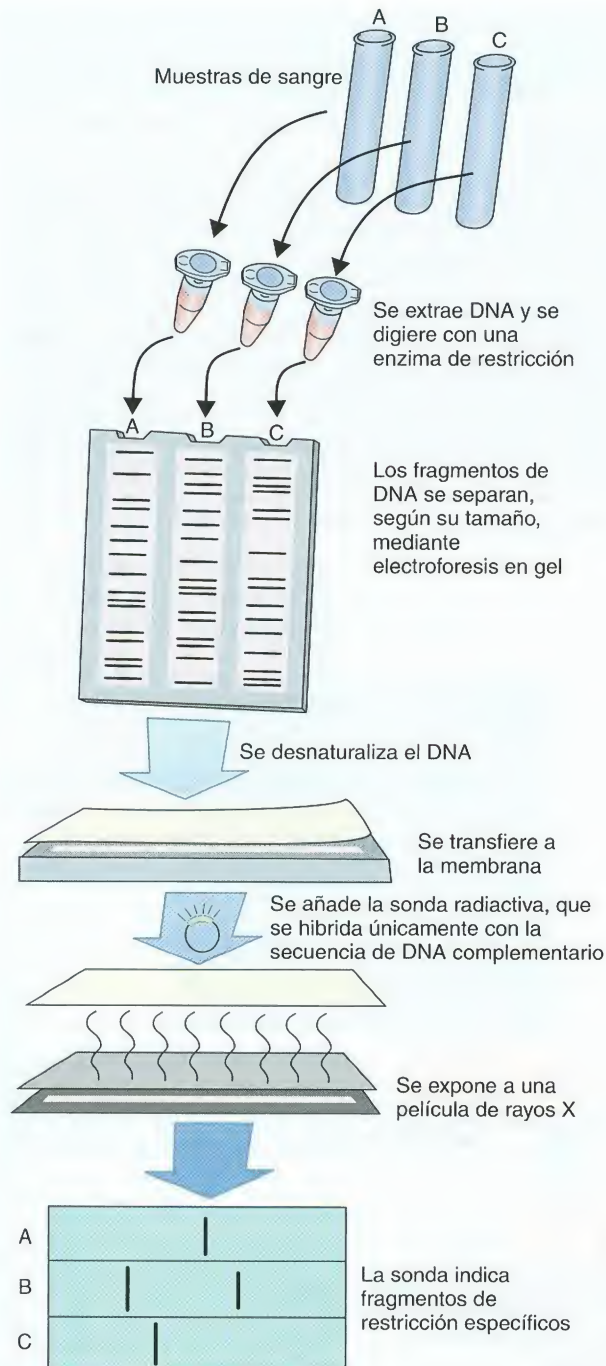


FIGURA 3-16

Digestión por enzima de restricción y técnica de Southern. Se extrae DNA de muestras de sangre de los sujetos A, B y C. El DNA es digerido por una enzima de restricción y luego se coloca en un gel. La electroforesis separa los fragmentos de DNA según su tamaño. El DNA se desnaturaliza y transfiere a una membrana sólida (técnica de Southern), donde se hibrida con una sonda radiactiva. La exposición a película de rayos X (autorradiografía) revela fragmentos específicos (bandas) de diferentes tamaños en los individuos A, B y C.

cuencia de la variación normal de secuencias de DNA. Estas variantes de secuencias se utilizaron para localizar numerosos genes causantes de enfermedades importantes, incluyendo los responsables de la fibrosis quística, la enfermedad de Huntington y la neurofibromatosis de tipo 1 (v. cap. 8).

Las enzimas de restricción pueden cortar el DNA en fragmentos, que se clasifican en función de su longitud por electroforesis, se transfieren a una membrana sólida (técnica de Southern) y se visualizan mediante el uso de sondas marcadas. Este proceso puede detectar deleciones o duplicaciones del DNA, así como polimorfismos en los sitios de restricción (RFLP).

### Polimorfismos por repetición en tándem

El método antes descrito puede detectar polimorfismos que son reflejo de la presencia o ausencia de un sitio de restricción. Estos polimorfismos sólo tienen dos alelos posibles, lo que limita la cantidad de diversidad genética observable. Si un sistema polimórfico tuviera muchos alelos, en lugar de dos, podría observarse una mayor diversidad. Uno de estos sistemas explota los microsatélites y minisatélites que existen en el genoma. Como se comentó en el capítulo 2, se trata de regiones en las que se repite una y otra vez la misma secuencia de DNA, en tándem (fig. 3-19). Normalmente, los microsatélites están compuestos de unidades de sólo entre 2 y 5 pb de longitud, mientras que los minisatélites contienen unidades repetidas más largas. La variación genética medida es el número de repeticiones presentes en una región determinada, que varía sustancialmente de un individuo a otro: una región específica puede tener tan sólo dos o tres repeticiones o hasta 20 o más. Por tanto, estos polimorfismos pueden revelar un alto grado de variación genética. Los polimorfismos de minisatélites se denominan **número variable de repeticiones en tándem** (VNTR, del inglés *variable number of tandem repeats*), y los polimorfismos de microsatélites se denominan **polimorfismos por repeticiones cortas en tándem** (STRP, del inglés *short tandem repeat polymorphisms*). Los últimos son especialmente fáciles de analizar y se encuentran por millares distribuidos por todo el genoma humano. Estas propiedades los hacen útiles para mapear genes mediante el proceso de análisis de ligamiento, descrito en el capítulo 8. Ambos tipos de polimorfismos son útiles en aplicaciones forenses, como las pruebas de paternidad y la identificación de sospechosos criminales (cuadro 3-2).

Los VNTR son un tipo de polimorfismo que tiene su origen en números variables de repeticiones de minisatélites en una región específica del DNA. Los STRP son un tipo similar de polimorfismo que se debe a números variables de repeticiones de microsatélites más cortas. Puesto que los VNTR y los STRP pueden tener muchos alelos diferentes, son especialmente útiles en genética médica y medicina legal.

### Polimorfismos de un único nucleótido

El tipo más numeroso de polimorfismo en el genoma humano consiste en variantes de un nucleótido único en un cromosoma, o **polimorfismos de único nucleótido** (SNP, del inglés *single nucleotide polymorphisms*). Se calcula que los SNP representan en torno a tres millones de diferencias, de media, entre pares individuales de humanos. Dado que el genoma humano consiste en 3.000 millones de pares de bases de DNA, esto significa que los humanos individuales difieren en 1 de cada 1.000 bases únicas aproximadamente. Los RFLP, que normalmente están



## CUADRO 3-1

## Ingeniería genética, DNA recombinante y clonación

En las dos últimas décadas, la mayoría del público lego ha adquirido al menos una familiaridad pasajera con los términos «DNA recombinante», «clonación» e «ingeniería genética». En realidad, estos métodos se encuentran en el centro de lo que a menudo se denomina «nueva genética».

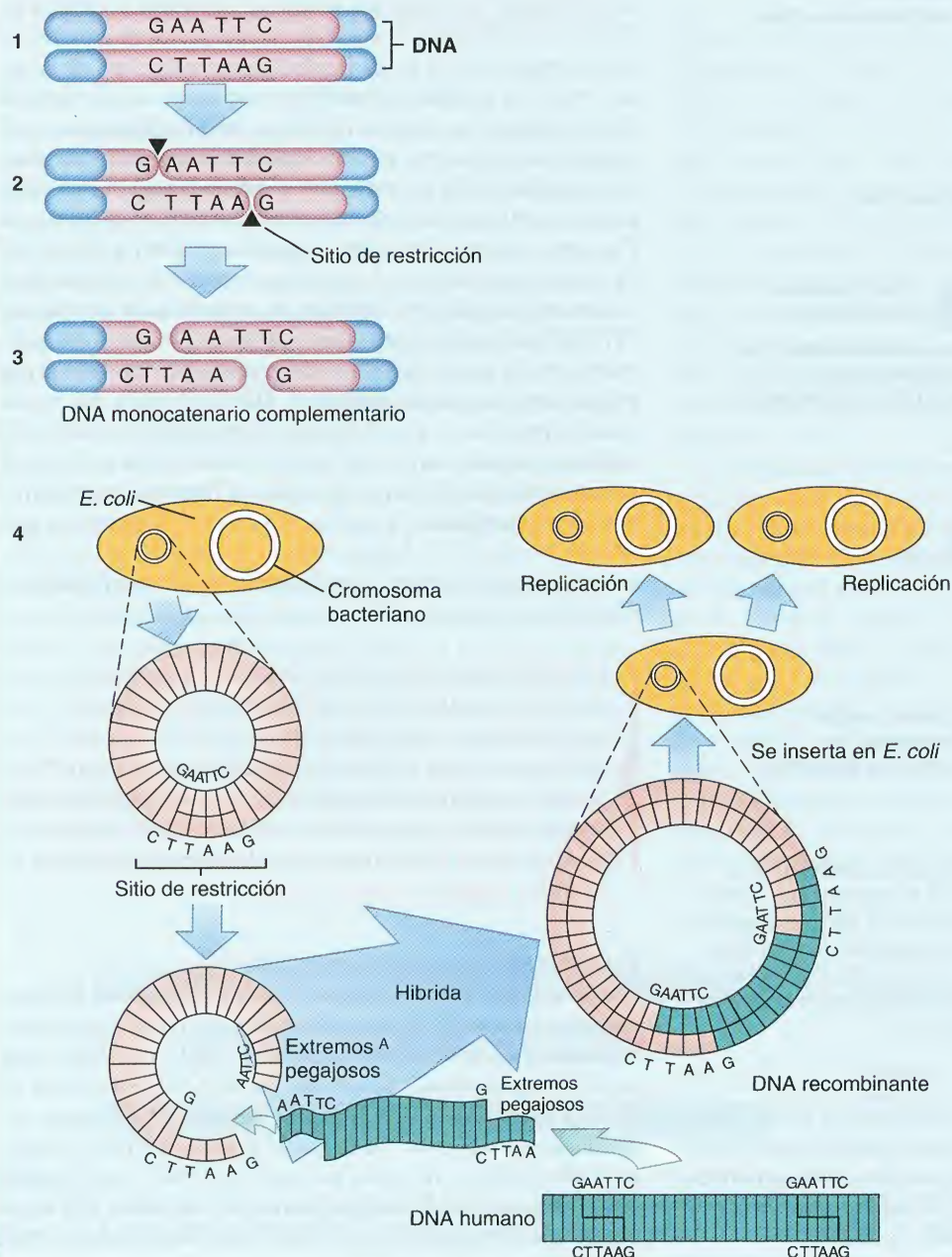
La **ingeniería genética** hace referencia a la alteración de los genes en laboratorio. Una alteración que tiene una importancia especial en la genética médica es la creación de clones. En resumen, un clon es una copia idéntica de una secuencia de DNA. La siguiente descripción esboza un método para clonar genes humanos.

Nuestro objetivo es insertar una secuencia de DNA humano en un organismo de reproducción rápida para poder crear copias (clones) del DNA con rapidez. Un sistema utilizado habitualmente para este propósito es el **plásmido**, un pequeño fragmento circular y autorreplicativo de DNA que reside en muchas bacterias. Es posible eliminar los plásmidos de las bacterias o insertarlos en

ellas sin alterar seriamente el crecimiento o la reproducción de las bacterias.

Para insertar DNA humano en el plásmido, necesitamos una manera de cortar el DNA en fragmentos para poder manipularlo. Las enzimas de restricción, descritas en un punto anterior del texto, llevan a cabo esta función con eficacia. La secuencia de DNA reconocida por la enzima de restricción *EcoRI*, GAATTC, tiene la conveniente propiedad de que su secuencia complementaria, CTTAAG, es la misma secuencia pero al revés. Este tipo de secuencias se denominan **palíndromos**. Cuando se divide DNA plásmido o humano con *EcoRI*, los fragmentos resultantes tienen extremos pegajosos. Si el DNA humano y plásmido se cortan con esta enzima, ambos tipos de fragmentos de DNA contienen extremos expuestos que pueden someterse al emparejamiento de bases complementarias entre sí. Entonces, una vez que el DNA humano y plásmido están mezclados, se recombinan (de ahí el término **DNA recombinante**). Los plásmidos

Tecnología del DNA recombinante. El DNA humano y el del plásmido circular se dividen mediante una enzima de restricción, lo que produce extremos pegajosos (1-3). Esto permite al DNA humano anillarse y recombinarse con el DNA del plásmido. Una vez insertado en el DNA del plásmido, el DNA humano se replica cuando el plásmido se inserta en la bacteria *Escherichia coli* (4).

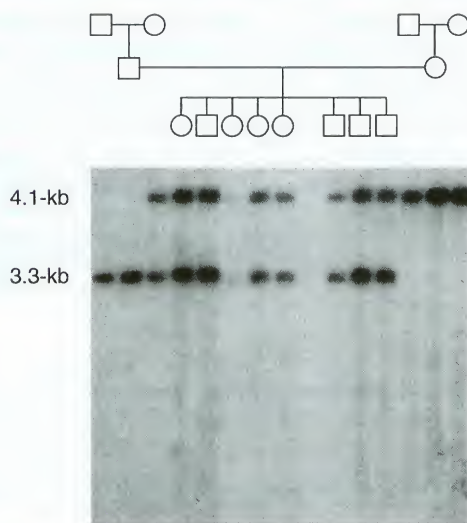




resultantes contienen insertos de DNA humano. Los plásmidos vuelven a insertarse en bacterias, donde se reproducen con rapidez a través de la división celular natural. Así, se clona la secuencia de DNA humano, que se reproduce junto con el otro DNA del plásmido.

Al plásmido se lo denomina vector. Pueden emplearse otros tipos de vectores como vehículos de clonación, incluyendo bacteriófagos (virus que infectan bacterias), cósmidos (híbridos de fago y plásmido capaces de contener insertos de DNA relativamente grandes), cromosomas artificiales de levadura (YAC, del inglés *yeast artificial chromosomes*; vectores que se insertan en células de levadura y se comportan de manera muy similar a los cromosomas de levadura normales), cromosomas artificiales bacterianos (BAC, del inglés *bacterial artificial chromosomes*) y cromosomas artificiales humanos (v. caps. 8 y 13). Aunque los plásmidos y los bacteriófagos sólo pueden acomodar insertos relativamente pequeños (en torno a 10 y 20 kb, respectivamente), los cósmidos pueden contener insertos de aproximadamente 50 kb y los YAC de hasta 1.000 kb de longitud.

La clonación puede emplearse para crear las miles de copias de DNA humano necesarias para la técnica de Southern y otras aplicaciones de experimentación. Además, este método se emplea para crear productos terapéuticos diseñados genéticamente, como insulina, interferón, hormona de crecimiento humana, factor de coagulación VIII (utilizado en el tratamiento de la hemofilia A, un trastorno de la coagulación) y activador del plasminógeno tisular (una proteína disolvente de coágulos de sangre que ayuda a prevenir infartos e ictus). Cuando estos genes se clonan en bacterias u otros organismos, el organismo produce el producto génico humano junto con sus propios productos génicos. En el pasado, estos productos se obtenían a partir de sangre de donantes o de otros animales. Los procesos de obtención y purificación eran lentos y costosos, y en ocasiones los productos resultantes contenían sustancias contaminantes. Los productos génicos diseñados genéticamente se están convirtiendo con rapidez en una alternativa más barata, pura y eficaz.



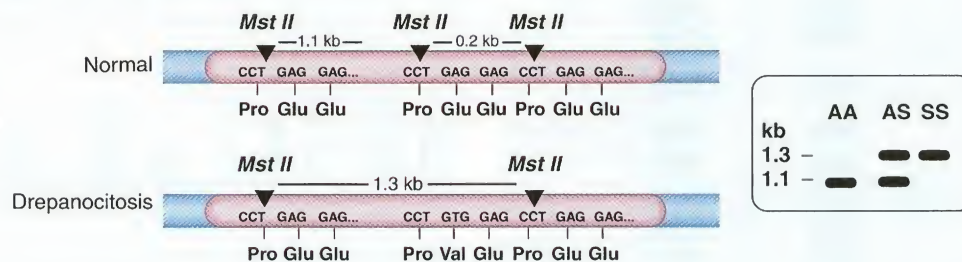
**FIGURA 3-17**

Autorradiografía que muestra las posiciones de una banda de 4,1 kb y una banda de 3,3 kb. Cada línea representa el DNA de un sujeto de la familia cuya genealogía aparece sobre la autorradiografía.

causados por diferencias de bases únicas que sólo se producen en los sitios de restricción, son un subconjunto del conjunto más general de los SNP. Estos polimorfismos, cuando aparecen en secuencias de DNA funcional, pueden causar enfermedades hereditarias, aunque la mayoría son inocuos. Cada vez más son detectados por los métodos de micromatrices, que se describen en un apartado posterior de este capítulo.

#### Variantes del número de copias

Se ha demostrado que hay otro tipo de variación del DNA que se produce con una frecuencia sustancial en el genoma humano. Las **variantes del número de copias** (CNV, del inglés *copy number variants*), que consisten en segmentos de DNA de más de 1.000 pb de longitud, están presentes en algunas personas y ausentes en otras. También pueden darse en más de una copia en una persona. Se estima que las CNV representan al menos cuatro millones de pares de bases de diferencia, de media, entre los humanos individuales. Así, suponen una variación total ligeramente superior en las secuencias de DNA humano que los SNP. Se ha puesto de manifiesto que algunas CNV están asociadas a enfermedades hereditarias. En la figura 3-20 se subrayan las diferencias entre RFLP, repeticiones en tándem, SNP y CNV.



**FIGURA 3-18**

División del DNA de la  $\beta$ -globina por la enzima de restricción *MstII*. Los individuos normales tienen ácido glutámico en la posición 6 del polipéptido de la  $\beta$ -globina. El ácido glutámico está codificado por la secuencia de DNA GAG. La mutación de la anemia drepanocítica resulta en la secuencia GTG en este sitio en lugar de GAG, por lo que el ácido glutámico es reemplazado por valina. La enzima de restricción *MstII* reconoce la secuencia de DNA CCTNAGG (la N significa que la enzima reconocerá cualquier base de DNA, incluyendo la G, en esta posición). Así, *MstII* reconoce y divide la secuencia de DNA del cromosoma normal en este sitio, así como en los sitios de restricción de cada lado. La mutación de la anemia drepanocítica elimina un sitio de reconocimiento de la *MstII*, lo que produce un fragmento más largo de 1,3 kb. La secuencia normal de DNA incluye el lugar de restricción (esto es, la secuencia CCTGAG en lugar de CCTGTG), por lo que se produce un fragmento más corto de 1,1 kb. Por consiguiente, en la autorradiografía, los homocigotos de células falciformes presentan una única banda de 1,3 kb, los homocigotos normales una única banda de 1,1 kb y los heterocigotos las bandas de 1,1 kb y 1,3 kb. Puesto que los fragmentos más cortos migran más rápido en un gel, los dos tamaños de fragmentos pueden distinguirse con facilidad tras la hibridación de la transferencia con una sonda que contiene DNA del gen de la  $\beta$ -globina. Obsérvese que la configuración de las bandas, basada en las diferencias en las secuencias de DNA, es similar a la que se da en la figura 3-14, que se basa en las secuencias de aminoácidos de la hemoglobina detectadas mediante electroforesis de proteínas.



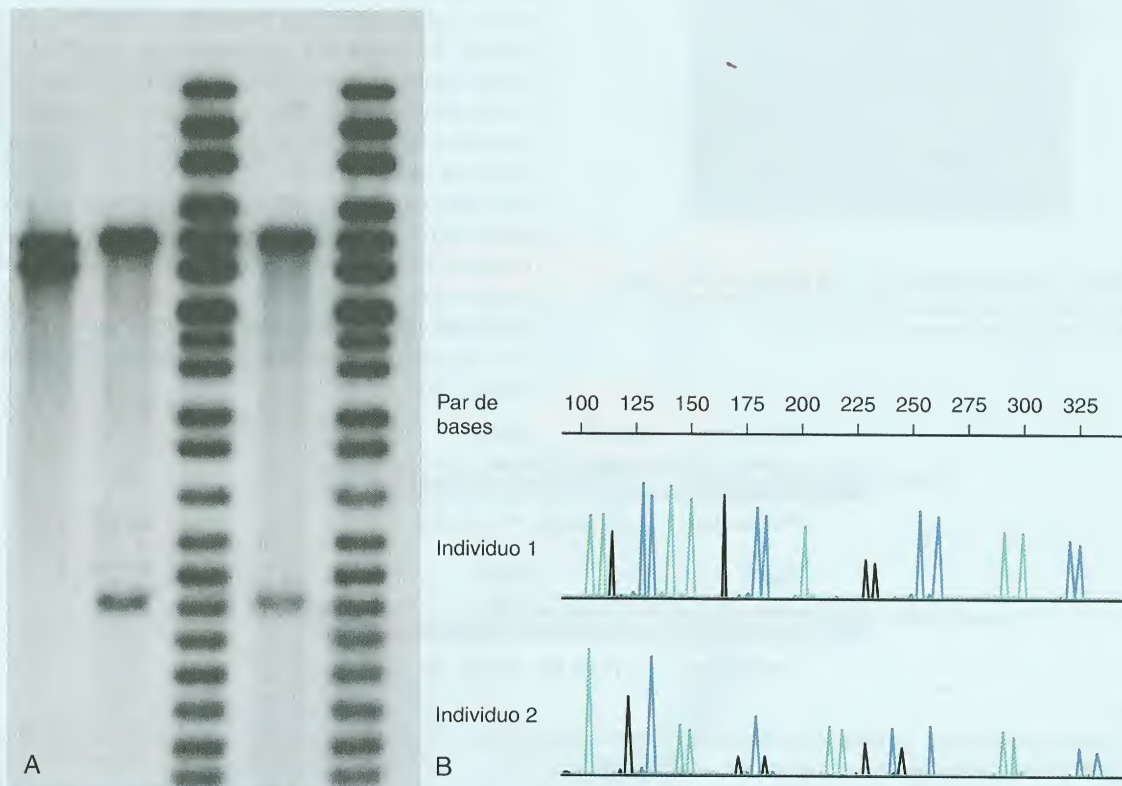
**FIGURA 3-19**

Polimorfismos por repetición en tándem. El distinto número de repeticiones en tándem en el DNA de las dos copias de un cromosoma crea bandas de diferente longitud (**A** y **B**). Tras la amplificación y el marcado de la región que contiene el polimorfismo, los fragmentos de longitudes diferentes se separan por electroforesis y se visualizan en una autorradiografía.

**CUADRO 3-2****Los perfiles del DNA en la medicina legal**

Debido a la gran cantidad de polimorfismos observados en el genoma humano, es prácticamente seguro que cada uno de nosotros es genéticamente único (con la excepción de los gemelos idénticos, cuyas secuencias de DNA son casi siempre idénticas). Así, la variación genética podría emplearse para identificar individuos, de la misma manera que lo hace la huella dactilar convencional. Puesto que puede hallarse DNA en cualquier muestra de tejido, incluyendo sangre, semen y cabello\*, la variación genética tiene un potencial importante en las aplicaciones forenses (p. ej., casos criminales, pruebas de paternidad, identificación de víctimas de accidentes). Los VNTR y STRP, con sus numerosos alelos, son muy útiles a la hora de determinar un perfil del DNA muy específico.

El principio subyacente al perfil del DNA es bastante simple. Si examinamos suficientes polimorfismos en un individuo determinado, la probabilidad de que cualquier otro individuo de la población general tenga el mismo alelo en cada locus examinado es extremadamente pequeña. El DNA que se deja en la escena de un crimen en forma de sangre o semen, por ejemplo, puede tiparse para una serie de VNTR o STRP. Debido a la extrema sensibilidad del método de la PCR, incluso una muestra diminuta de varios años de antigüedad puede contener suficiente DNA para su análisis en el laboratorio (aunque hay que un cuidado extremo para evitar la contaminación cuando se utiliza la PCR con este tipo de muestras). Los alelos detectados se comparan entonces con los alelos de un sospechoso. Si los alelos de las dos muestras coinciden, el sospechoso está implicado.



Perfiles del DNA. **A**, Una autorradiografía revela que el patrón de las bandas del sospechoso **A** no coincide con el DNA obtenido en la escena del crimen (**C**), mientras que el patrón de las bandas del sospechoso **B** sí que lo hace. En la práctica, se analizan varios números variables de repeticiones en tándem (VNTR) o polimorfismos de repeticiones en tándem (STRP) para reducir la posibilidad de una falsa coincidencia. (Por cortesía de Jay Henry, Criminalistics Laboratory, Department of Public Safety, State of Utah.). **B**, Los STRP se analizan habitualmente utilizando un instrumento de gel capilar. El perfil del STRP resultante aparece en forma de electroferograma, en el que las ubicaciones de los picos indican la longitud de cada alelo del STRP.

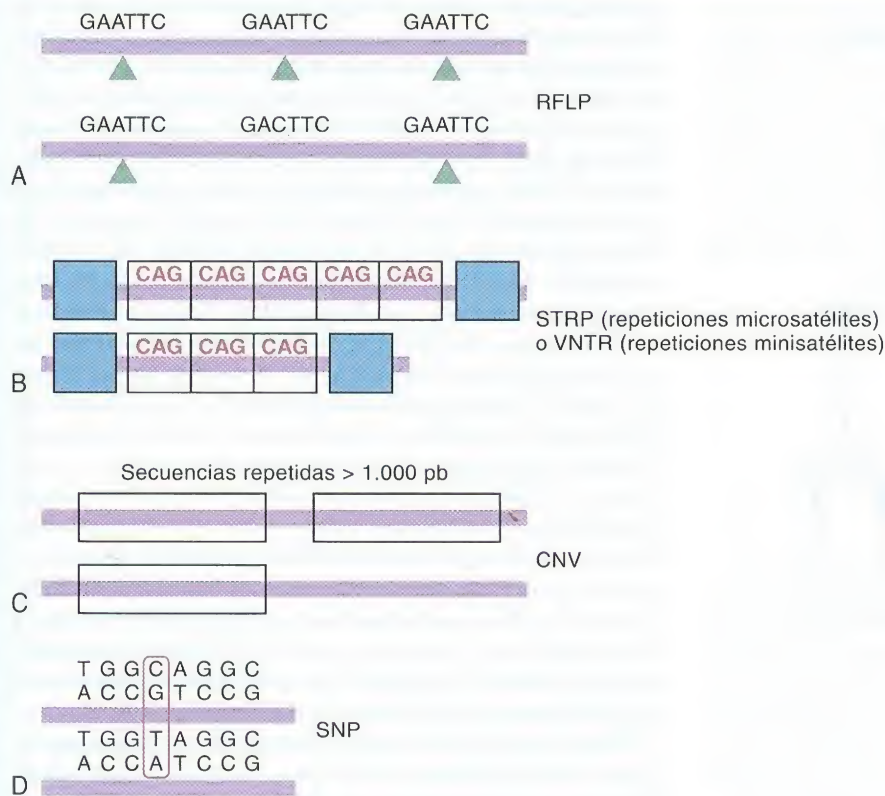


Una cuestión clave es si otra persona de la población general podría tener los mismos alelos que el sospechoso. ¿Podría el perfil del DNA implicar falsamente a la persona equivocada? En los casos criminales, se calcula la probabilidad de obtener una coincidencia de alelos con un miembro aleatorio de la población. Debido al alto grado de variación alélica en los VNTR y STRP, normalmente esta probabilidad es muy pequeña. Un conjunto de sólo cuatro loci de VNTR suele arrojar una probabilidad de coincidencia aleatoria de uno entre un millón aproximadamente. El uso de 13 STRP, como actualmente es la práctica habitual, arroja una coincidencia aleatoria cercana a uno entre un billón. Siempre que se emplee un número de loci lo bastante grande en condiciones de laboratorio bien controladas, y que los datos se obtengan y evalúen con cuidado,

los perfiles del DNA pueden proporcionar pruebas muy útiles en la medicina legal. En la actualidad, los perfiles del DNA se utilizan en miles de casos criminales cada año.

Aunque tendemos a pensar en estas pruebas en términos de identificar al culpable, hay que tener en cuenta que, cuando no se obtiene una coincidencia, el sospechoso puede ser exonerado. Además, las pruebas de DNA posteriores a la condena han provocado la liberación de centenares de personas que fueron encarceladas por error. Así, los perfiles del DNA también pueden beneficiar al inocente.

*\* Incluso las huellas dactilares que se dejan en una escena del crimen contienen a veces DNA suficiente para su amplificación por PCR y la determinación de su perfil.*



**FIGURA 3-20**

**A**, Los polimorfismos de la longitud de fragmentos de restricción (RFLP) tienen su origen en las diferencias de las secuencias de DNA que se dan en los sitios de restricción en el genoma humano. Las ubicaciones de estos sitios se identifican mediante la hibridación de los fragmentos de restricción con sondas clonadas.

**B**, Las repeticiones en tándem consisten en segmentos breves de DNA (microsatélites) o segmentos algo más largos (minisatélites, cuya longitud puede ser de entre 14 y 500 pb) que se repiten una y otra vez, en tándem. **C**, Las variantes del número de copias (CNV) representan las diferencias en las cantidades de segmentos repetidos más largos de DNA (entre > 1.000 y 2 millones de pares de bases). **D**, Los polimorfismos de nucleótido simple (SNP) son variaciones de una única base en el genoma.

Los SNP constituyen el tipo más frecuente de variación en el genoma humano. Las CNV consisten en diferencias en el número de secuencias de DNA repetidas de más de 1.000 pb de longitud.

#### Amplificación del DNA mediante la reacción en cadena de la polimerasa

Debido al tamaño diminuto de la molécula de DNA, no es posible visualizar la variación del DNA (variación de los pares de bases) directamente. Todos los métodos que evalúan la variación del DNA implican una valoración indirecta, como el uso de sondas marcadas para que se unan a regiones específicas del DNA en la técnica de Southern.

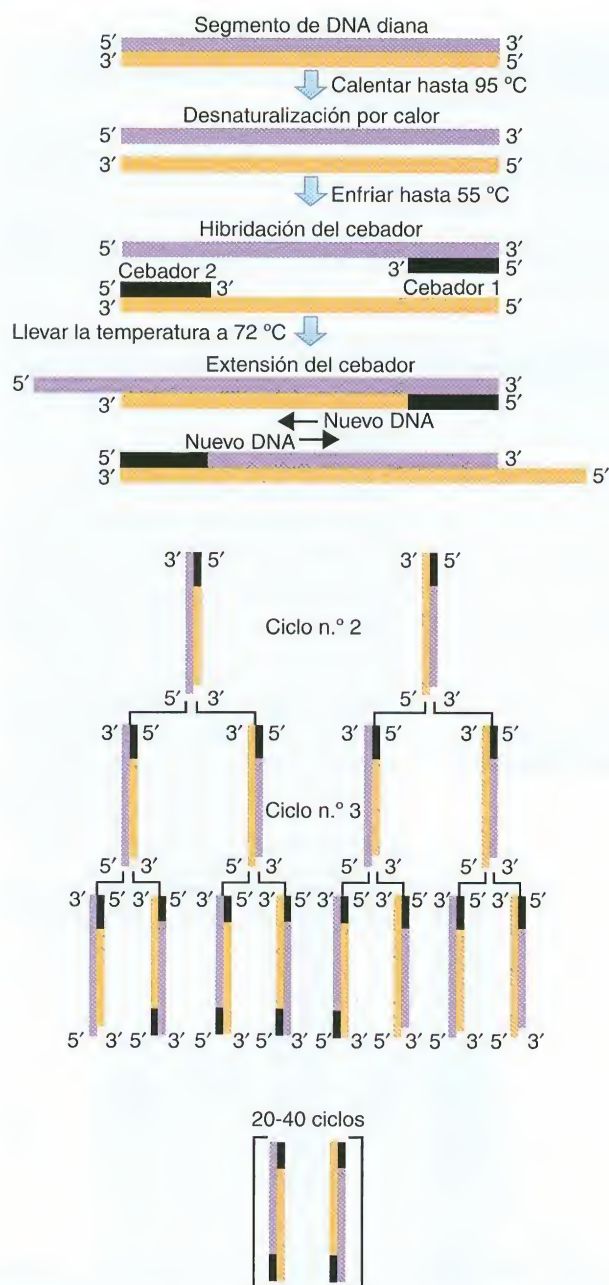
Casi todos los métodos para visualizar la variación del DNA requieren el marcado indirecto del DNA. Para observar los marcadores, deben realizarse múltiples copias. Por ejemplo, pueden emplearse bacterias para realizar miles de copias clonadas de las sondas marcadas que se utilizan en la técnica de

Southern. No obstante, este proceso (v. cuadro 3-1) requiere mucho tiempo, a menudo varios días o más, y normalmente necesita una cantidad relativamente grande de DNA del sujeto (varios microgramos). A mediados de la década de 1980 se desarrolló un proceso alternativo, la **reacción en cadena de la polimerasa (PCR)**, del inglés *polymerase chain reaction*, que ha hecho la detección de la variación genética en el nivel del DNA mucho más eficiente. Esencialmente, la PCR es un medio artificial de replicar una **secuencia de DNA** breve específica (varias kilobases o menos) con gran rapidez, de manera que se realizan millones de copias de la secuencia.

El proceso de la PCR, resumido en la figura 3-21, requiere cuatro componentes:

- Dos **cebadores**, cada uno de los cuales consta de 15 a 20 bases de DNA. Estas pequeñas secuencias de DNA se denominan **oligonucleótidos** (*oligo* significa «unos pocos»). Los cebadores corresponden a las secuencias de DNA inmediatamente adyacentes a la secuencia en cuestión (p. ej., la secuen-



**FIGURA 3-21**

Proceso de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). El DNA genómico primero se calienta y desnaturaliza hasta formar hebras simples. En la fase de hibridación, el DNA se enfría, lo que permite su hibridación con las secuencias cebadoras adyacentes a la región de interés. Entonces la reacción se calienta hasta una temperatura intermedia de extensión a partir de los cebadores, en la que la DNA polimerasa añade bases libres en la dirección 3' a lo largo de cada hebra simple, empezando por el cebador. Se forman fragmentos de DNA de extremos romos que sirven de plantilla para el siguiente ciclo de calentamiento y enfriamiento. Los ciclos repetidos producen un gran número de fragmentos de DNA unidos en cada extremo por la secuencia del cebador.

cia que contiene un polimorfismo de repetición en tándem o una mutación causante de enfermedad). Los oligonucleótidos cebadores se sintetizan mediante un aparato de laboratorio.

- DNA polimerasa. Una forma termoestable de esta enzima, derivada inicialmente de la bacteria *Thermus aquaticus*, lleva

a cabo el vital proceso de la replicación del DNA (aquí llamado **extensión a partir del cebador**).

- Un gran número de nucleótidos de DNA libres.
- DNA genómico de un individuo. Debido a la extrema sensibilidad de la PCR, la cantidad de DNA puede ser muy pequeña.

El DNA genómico primero se calienta hasta una temperatura relativamente elevada (en torno a 95 °C), de manera que se desnaturaliza y pasa a ser monocatenario. Entonces el DNA monocatenario se enfría hasta una temperatura de entre 35 y 65 °C aproximadamente, mientras se expone a grandes cantidades de cebadores monocatenarios, que se hibridan en una ubicación específica del DNA genómico que contiene las bases complementarias adecuadas. A continuación, el DNA se calienta hasta una temperatura intermedia (de 70 a 75 °C). En presencia de un gran número de nucleótidos libres de DNA, a esta temperatura, la DNA polimerasa sintetiza una nueva hebra de DNA, extendiéndose a partir de la secuencia cebadora. El DNA sintetizado consiste en una doble hebra que tiene el extremo 5' del cebador en un extremo, seguido de las bases añadidas mediante la extensión del cebador por la DNA polimerasa. Este DNA bicatenario se calienta de nuevo hasta temperaturas elevadas y se desnaturaliza. Se repite el ciclo de calentamiento y enfriamiento. Ahora, el DNA sintetizado sirve de plantilla para futuras síntesis. A medida que se repiten los ciclos de enfriamiento y calentamiento, los productos del DNA ligado al cebador se amplifican de manera geométrica: el número de copias se duplica en cada ciclo (es decir, 2, 4, 8, 16, etc.). De ahí que el proceso se denomine *reacción en cadena*. Normalmente, los ciclos se repiten entre 10 y 30 veces, produciendo millones de copias del DNA original. En resumen, el proceso de la PCR consiste en tres pasos básicos: desnaturalización del DNA a alta temperatura, hibridación del cebador a baja temperatura y extensión a partir del cebador a temperatura intermedia. El resultado es un producto que consiste casi exclusivamente en una secuencia concreta de DNA.

Dado que cada ciclo de calentamiento y enfriamiento requiere como máximo unos minutos, una única molécula de DNA puede amplificarse hasta millones de copias en sólo unas horas. Al ser un procedimiento sencillo y enteramente independiente, se han desarrollado máquinas económicas para automatizarlo por completo. Una vez amplificado el DNA, puede analizarse de diversas maneras.

La PCR cuenta con varias ventajas sobre los métodos más antiguos. En primer lugar, puede emplearse con cantidades muy pequeñas de DNA (normalmente nanogramos, a diferencia de los microgramos necesarios para la clonación). La cantidad de DNA de una mancha de sangre de varios años de antigüedad, un solo cabello o incluso el reverso de un sello de correos pegado suele ser suficiente para el análisis. En segundo lugar, al no requerir clonación, el procedimiento es mucho más rápido que los métodos más antiguos. Las pruebas genéticas de la drepanocitosis, por ejemplo, pueden llevarse a cabo en un solo día con PCR. Por último, puesto que la PCR puede hacer grandes cantidades de DNA de gran pureza, es menos frecuente que haya que usar sondas radiactivas para detectar secuencias de DNA o mutaciones específicas. En su lugar, pueden utilizarse sustancias no radiactivas, más seguras, como la biotina.



La PCR presenta algunos inconvenientes. Para empezar, su síntesis requiere conocer la secuencia de DNA adyacente al DNA en cuestión. Si no se dispone de información sobre la secuencia, hay que usar otros métodos. Además, la extrema sensibilidad de la PCR hace que sea susceptible a la contaminación en el laboratorio. Normalmente se toman varias precauciones contra la contaminación. Por último, dado que puede ser difícil aplicar la PCR a secuencias de más de unas kilobases de longitud, normalmente no es útil para detectar deleciones más grandes (esto es, resulta difícil o imposible amplificar la secuencia normal, más larga). Es necesario utilizar la técnica de Southern u otros métodos en su lugar.

Al ser una técnica tan potente y versátil, en la actualidad la PCR se utiliza extensamente en el diagnóstico de la enfermedad genética, en medicina legal y en genética evolutiva. Ha sustituido a la técnica de Southern en muchas aplicaciones y ahora se utiliza para analizar los RFLP y VNTR. La PCR es tan sensible que se ha empleado para analizar el DNA de momias antiguas e incluso de más de una decena de especímenes de Neanderthal de más de 30.000 años de antigüedad. El análisis de estos especímenes reveló que los humanos modernos son genéticamente bastante distintos de los Neanderthales y, por tanto, es improbable que descendan directamente de ellos.

La PCR es un método cómodo y eficaz para realizar millones de copias de una secuencia corta de DNA. Se utilizan ciclos de calentamiento y enfriamiento para desnaturalizar el DNA y luego construir nuevas copias de una secuencia específica unida a un cebador. Gracias a su velocidad y su facilidad de uso, hoy en día el empleo de este procedimiento está muy extendido para evaluar la variación genética, diagnosticar enfermedades genéticas y realizar investigaciones forenses.

### Secuenciación del DNA

En muchos estudios genéticos, el objetivo primario es determinar la secuencia real de los pares de bases de DNA que componen un gen o parte de un gen. La secuencia de DNA puede indicar muchas cosas sobre la naturaleza de una mutación específica, la función de un gen y el grado de similitud de éste con otros genes conocidos. En primer lugar, describimos un procedimiento que se ha empleado extensamente para determinar secuencias de DNA.

El método de los didesoxinucleótidos de la secuenciación del DNA, inventado por Frederick Sanger, utiliza los didesoxinucleótidos terminadores de síntesis de la cadena de DNA. Químicamente, son bastante similares a los desoxinucleótidos normales, excepto en que les falta un grupo hidroxilo. Esto impide la formación posterior de enlaces fosfodiéster con bases libres de DNA. Así, aunque los didesoxinucleótidos pueden incorporarse en una hélice creciente de DNA, una vez incluidos no es posible añadir otros nucleótidos.

Se emplean cuatro didesoxinucleótidos diferentes, cada uno de los cuales corresponde a uno de los cuatro nucleótidos (A, C, G y T). El DNA monocatenario cuya secuencia deseamos determinar está mezclado con cebadores marcados, DNA polimerasa, nucleótidos normales y un tipo de didesoxinucleótido (fig. 3-22). El cebador se hibrida en la posición complementaria adecuada del DNA monocatenario, y

la DNA polimerasa añade bases libres a la molécula creciente de DNA, como en el proceso de la PCR. En cualquier posición determinada, un nucleótido normal o el didesoxinucleótido correspondiente pueden incorporarse a la cadena; es un proceso aleatorio. Sin embargo, una vez que se incorpora un didesoxinucleótido, la cadena se termina. Así, el procedimiento produce fragmentos de DNA de longitud variable, cada uno de los cuales termina con el mismo didesoxinucleótido.

Los fragmentos de DNA pueden separarse en función de su longitud mediante electroforesis, como se ha comentado antes. Tienen lugar cuatro reacciones de secuenciación diferentes, una para cada base. Los fragmentos obtenidos de cada reacción experimentan la electroforesis lado a lado en el mismo gel, de modo que es posible comparar la posición de cada fragmento. Puesto que cada banda corresponde a una cadena de DNA que termina con una base única, puede leerse la secuencia de DNA observando el orden de las bandas en el gel después de una autorradiografía u otros métodos de detección (en una autorradiografía, un marcador radiactivo unido al cebador indica la posición del fragmento en la película). Normalmente es posible secuenciar varios centenares de pares de bases en una serie de reacciones.

La secuenciación del DNA puede llevarse a cabo mediante el método de los didesoxinucleótidos. Este método se basa en el hecho de que los didesoxinucleótidos se comportan de manera similar a los desoxinucleótidos normales, excepto en que, una vez que se incorporan a la cadena de DNA, la terminan. Así, marcan las posiciones de bases específicas.

Es evidente que este método de secuenciación del DNA es un proceso relativamente lento, laborioso y proclive al error. Más recientemente, se han desarrollado estrategias para la secuenciación automática del DNA que utilizan sistemas fluorescentes, quimioluminiscentes o de detección colorimétrica. El uso de cebadores o didesoxinucleótidos marcados con fluorocromo se ha convertido en el método más popular, en parte porque puede adaptarse fácilmente para la automatización rápida.

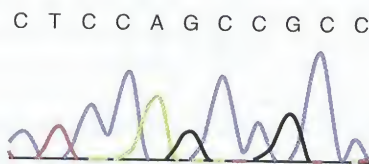
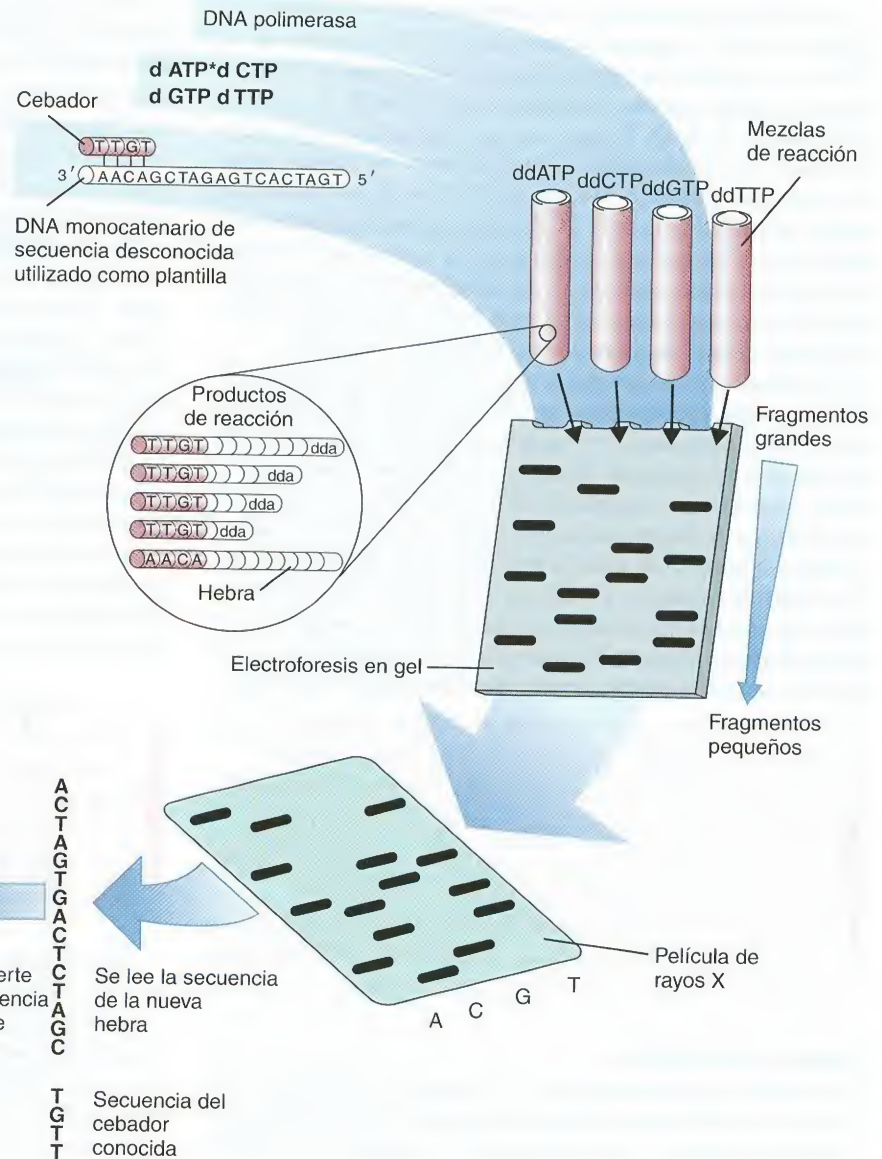
Normalmente se secuencian una plantilla de DNA usando un método similar al paso de extensión a partir de cebadores de la PCR. Cada uno de los cuatro nucleótidos distintos puede marcarse con un fluorocromo que emite un espectro definido de luz. Los productos de la reacción marcada con fluorocromo se someten a electroforesis en un gel de poliácridamida muy delgado; cuando migran a través de una ventana, los excita un rayo de luz láser. La luz emitida es captada por una cámara digital para su traducción en señal electrónica y se genera una imagen de gel compuesta. Esta imagen de gel se analiza para producir un gráfico en el cual cada uno de los cuatro nucleótidos diferentes aparece como un pico de diferente color (fig. 3-23). Los secuenciadores automáticos también pueden adaptarse para analizar STRP, SNP y otros tipos de polimorfismos.

En otro método de secuenciación automática, las muestras de DNA se someten a electroforesis en tubos de vidrio muy delgado (capilares) en lugar de geles de poliácridamida. Dado que los tubos son muy delgados, durante la electroforesis se genera relativamente poco calor. En consecuencia, la secuenciación capilar es muy rápida.



**FIGURA 3-22**

Secuenciación del DNA mediante el método de los didesoxinucleótidos (Sanger). Se añade un cebador marcado al DNA monocatenario cuya secuencia se desconoce. La DNA polimerasa añade bases libres a la hebra simple mediante el emparejamiento de bases complementarias. Tienen lugar cuatro reacciones diferentes, correspondientes a los cuatro didesoxinucleótidos (ddATP, ddCTP, ddGTP y ddTTP). Cada uno de ellos termina la secuencia de DNA cuando se incorpora en lugar del desoxinucleótido normal (dATP, dCTP, dGTP y dTTP, que corresponden a las bases A, C, G y T, respectivamente). El proceso da lugar a fragmentos de longitud variable, que pueden separarse mediante electroforesis. La posición de cada fragmento está indicada por la emisión de partículas radiactivas del marcador, lo que permite leer directamente la secuencia de DNA.

**FIGURA 3-23**

Datos analizados de un único molde de DNA secuenciado en un secuenciador automático de DNA. Los picos de diferentes colores representan la identidad y la ubicación relativa de los distintos nucleótidos en la secuencia de DNA. Por ejemplo, el pico de la parte superior izquierda es azul e identifica la posición de una citosina. El pico siguiente es rojo e indica la presencia de una timina. Esta asignación de bases continúa hasta que se llega al final de la plantilla de DNA (normalmente, unos centenares de pares de bases).

Mediante el empleo de ordenadores y de tecnología automática avanzada, este tipo de planteamientos ha incrementado considerablemente la velocidad potencial de la secuenciación del DNA. Estos procedimientos han permitido la secuenciación de los 3.000 millones de pares de bases del DNA humano.

La secuenciación automática del DNA, con marcadores fluorescentes y detección por láser, aumenta considerablemente la velocidad y la eficiencia del proceso de secuenciación.

#### Detección de mutaciones en el nivel del DNA

Con frecuencia la detección de mutaciones o polimorfismos en las secuencias de DNA es un paso fundamental para entender cómo un gen causa una enfermedad específica. Los nuevos métodos moleculares han generado varios procedimientos para detectar la variación en las secuencias de DNA. Muchos de los métodos resumidos en la tabla 3-3 permiten la detección rápida y eficiente de la presencia de mutaciones. Estos métodos pueden indicar indirectamente la existencia y ubicación de una mutación, tras lo cual es posible secuenciar el DNA en la región indicada para identificar la mutación específica. La secuenciación directa del DNA constituye un medio útil y exacto para detectar mutaciones, y se considera el método definitivo para identificar y verificar las mutaciones. A medida



**TABLA 3-3**  
**Métodos de detección de mutaciones**

Procedimiento	Descripción breve	Aplicación
Técnica de Southern	Digestión del DNA de prueba con enzima de restricción; resolución de fragmentos con electroforesis en gel de agarosa; transferencia de DNA a membrana de nailon e hibridación de sonda marcada a fragmentos de DNA	Detección de inserciones, deleciones, reordenamiento; ordenación de fragmentos de DNA en un mapa físico
Análisis del tamaño de producto de la PCR	Los productos de la PCR se clasifican según su tamaño mediante electroforesis en un gel de agarosa o poliacrilamida	Detección de pequeñas inserciones y deleciones y expansiones por repetición de tripletes
Secuenciación directa del DNA	Determinación del orden lineal de los nucleótidos del DNA de prueba; detección de nucleótidos específicos mediante división química, terminación de dideoxi-cadenas o colorante de fluorocromo	Detección de inserciones, deleciones, mutaciones puntuales, reordenamientos
División de emparejamientos erróneos de DNA	Hibridación de una sonda marcada para el DNA de prueba; división del DNA en el sitio del emparejamiento erróneo de pares de bases	Detección de pequeñas inserciones o deleciones, mutaciones puntuales
Hibridación de oligonucleótidos específicos de alelos (ASO)	Hibridación preferencial de la sonda marcada para el DNA de prueba con composición de bases complementarias únicamente	Detección de alelos de composición conocida
Amplificación múltiple de sondas dependientes de ligación (MLPA)	Ligación de fragmentos de DNA tras la hibridación de sondas específicas para una región	Detección de deleciones y duplicaciones de exones o genes completos
Espectrometría de masas	Detección de masas físicas de hebras codificantes y no codificantes del DNA de prueba.	Detección de pequeñas inserciones o deleciones, mutaciones puntuales
Hibridación de micromatrices de DNA	Hibridación del DNA de prueba en matrices de oligonucleótidos ordenadas en chips de silicona o portas de cristal	Detección de SNP, CNV, diferencias de expresión
Truncamiento de proteínas	El DNA de prueba se utiliza para hacer DNA complementario (cDNA) mediante RT-PCR con cebador 5' con activador T7; el cDNA se traduce y el producto se resuelve mediante SDS-PAGE	Detección de mutaciones del marco de lectura, el sitio de <i>splicing</i> o finalizadoras que truncan el producto proteico

*RT-PCR, transcriptasa inversa-reacción en cadena de la polimerasa; SDS-PAGE, electroforesis en gel de poliacrilamida con dodecil sulfato de sodio.*

que baja su precio, la secuenciación directa del DNA se usa con mayor frecuencia.

Ha habido un gran progreso en la fabricación de **micromatrices o microarrays de DNA** (también denominadas **chips de DNA**) y su utilización para la detección de mutaciones (fig. 3-24). Para crear una micromatriz de DNA, unos robots colocan oligonucleótidos monocatenarios en un pequeño porta de cristal. Un único porta (1 cm<sup>2</sup>) puede contener millones de oligonucleótidos diferentes. Estos oligonucleótidos consisten en secuencias de DNA normal, así como en secuencias de DNA que contienen mutaciones causantes de enfermedad conocidas. El DNA monocatenario marcado con fluorescencia de un sujeto se hibrida con los oligonucleótidos del porta para determinar si el DNA se hibrida con los oligonucleótidos normales o mutados, y el patrón de las señales de hibridación se analiza mediante ordenador. Con la tecnología actual, es posible colocar suficientes sondas en una única micromatriz para analizar la variación presente en un millón de SNP de un individuo. Las micromatrices se emplean también para examinar las variantes del número de copias, los patrones de metilación en el genoma de una persona y la variación genética en diversos microorganismos patógenos. Una diferencia clave entre las micromatrices y los métodos resumidos en el párrafo anterior es que normalmente las primeras analizan mutaciones conocidas incorporadas en sondas de oligonucleótidos. Las micromatrices convencionales no pueden detectar una mutación rara no identificada previamente.

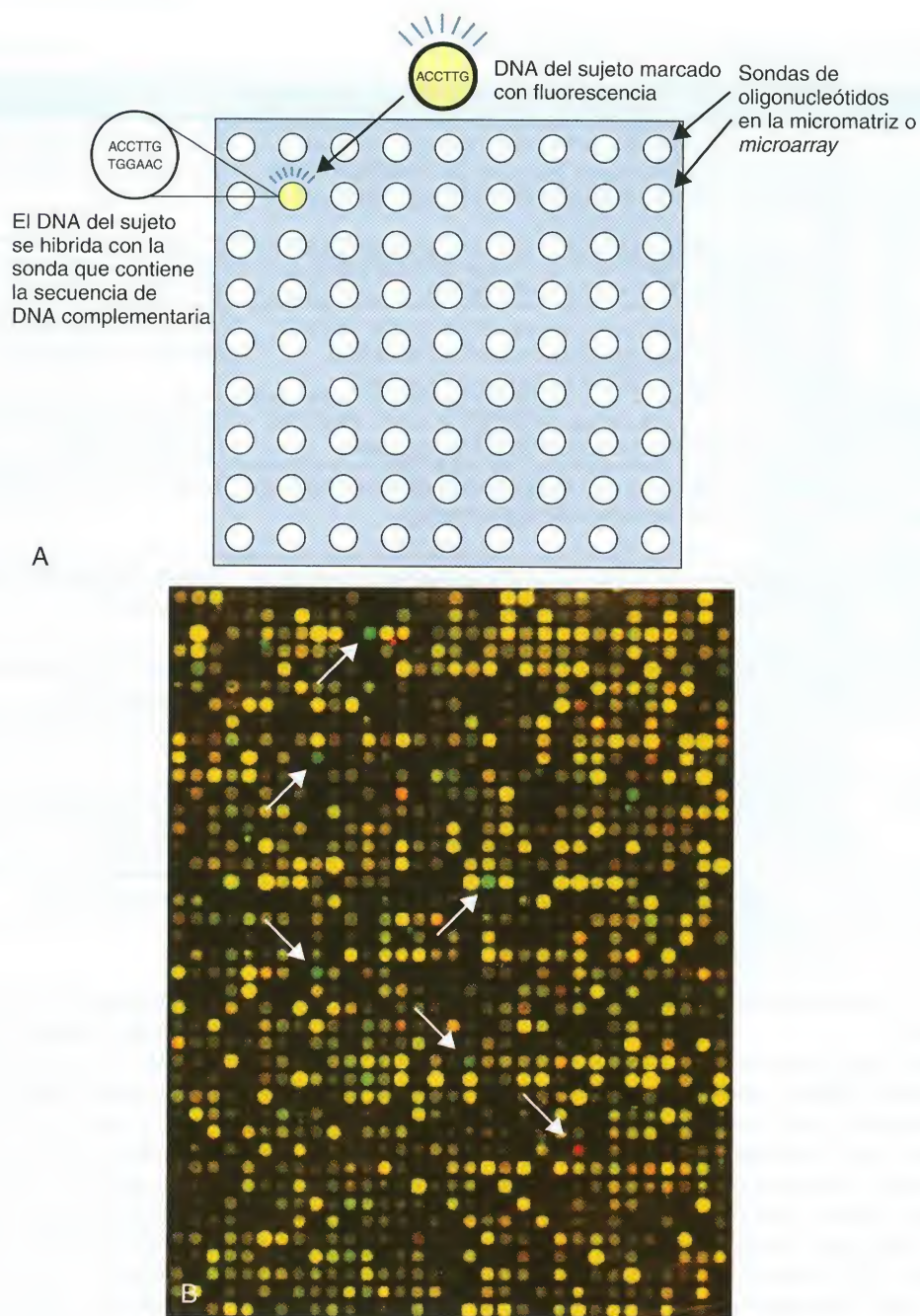
Otra aplicación de las micromatrices de DNA es determinar qué genes se están expresando (es decir, transcribiendo) en una muestra tisular determinada (p. ej., de un tumor). El mRNA del tejido se extrae y utiliza como plantilla para formar una secuencia de DNA complementario, que a continuación se hibrida en el porta con oligonucleótidos que representan muchos genes diferentes. El patrón de las posibles señales de hibridación indica qué genes están expresando en la muestra de tejido. El método de las micromatrices de DNA ofrece una velocidad extraordinaria, la miniaturización y la precisión del análisis computarizado de las mutaciones. Las pruebas de detección de mutaciones específicas, un aspecto importante del diagnóstico genético, se analizan en más detalle en el capítulo 13.

Pueden emplearse muchos procedimientos para detectar mutaciones en las secuencias de DNA. Incluyen la técnica de Southern, la secuenciación directa del DNA y el análisis de micromatrices o *microarrays*. Las micromatrices se utilizan en la detección de mutaciones, el análisis de la expresión génica y otras muchas aplicaciones.

## VARIACIÓN GENÉTICA EN LAS POBLACIONES

Aunque la mutación es la fuente última de la variación genética, no puede explicar por sí sola las importantes diferencias existentes en la incidencia de muchas enfermedades genéticas entre distintos grupos étnicos. ¿Por qué, por ejemplo, la dre-



**FIGURA 3-24**

**A**, Diagrama esquemático de una micromatriz o *microarray*. Se colocan o sintetizan oligonucleótidos en un chip. A continuación, se los expone a DNA marcado de un sujeto. La hibridación sólo se produce si el oligonucleótido contiene una secuencia de DNA complementaria a la del DNA del sujeto. El marcador fluorescente señala la ubicación de la secuencia de oligonucleótidos complementarios en el chip. **B**, Micromatriz que contiene 36.000 oligonucleótidos. Esta micromatriz se expuso a DNA de fibroblastos normales (*rojo*, v. *flechas*) y fibroblastos de un paciente con enfermedad de Niemann-Pick de tipo C (*verde*). Las flechas señalan las regiones con una fuerte señal de hibridación con DNA normal o de la enfermedad. Esta micromatriz se utilizó para buscar los genes que están altamente expresados en los fibroblastos de los pacientes.

panocitosis está presente aproximadamente en 1 de cada 600 afroamericanos, pero es rara en los europeos septentrionales? ¿Por qué la fibrosis quística es 40 veces más frecuente en los europeos que en los asiáticos? En esta sección se introducen los conceptos que explican estas diferencias. El estudio de la variación genética en la población es un tema importante de la genética poblacional.

### Conceptos básicos de la probabilidad

La probabilidad desempeña un papel fundamental en la genética, porque nos ayuda a comprender la transmisión de los genes a lo largo de las generaciones y ayuda a explicar y analizar la variación genética en las poblaciones. Asimismo, es útil en la evaluación del riesgo, una parte importante de la genética médica. Por ejemplo, habitualmente el médico o asesor genético



suele informar a las parejas sobre el riesgo de tener un hijo con un trastorno genético. La **probabilidad** se define como la proporción de veces que se produce un resultado específico en una serie de sucesos. Así, podemos hablar de la probabilidad de obtener un 4 cuando se tira un dado o la probabilidad de que una pareja tenga un hijo y no una hija. Dado que las probabilidades son proporciones, se sitúan entre 0 y 1, ambos inclusive.

Durante la meiosis, un miembro de un par de cromosomas se transmite a cada espermatozoide u óvulo. La probabilidad de que se transmita un miembro determinado del par es de  $1/2$ , y la probabilidad de que se transmita el otro miembro del par es también de  $1/2$ . (Obsérvese que las probabilidades de todos los sucesos posibles deben sumar 1 para cualquier experimento dado.) Dado que esta situación es análoga a tirar una moneda, en que la probabilidad de sacar cara o cruz es de  $1/2$ , usaremos la moneda como ejemplo ilustrativo.

Cuando se arroja una moneda al aire repetidas veces, el resultado de cada tirada no afecta a los resultados posteriores. Se dice que cada suceso (tirada) es **independiente**. Aunque hayamos sacado 10 caras seguidas, la probabilidad de sacar cara o cruz la siguiente tirada sigue siendo de  $1/2$ . De igual modo, la probabilidad de que un padre transmita uno de dos alelos en un locus es independiente entre un suceso reproductivo y el siguiente.

El principio de la independencia nos permite deducir dos conceptos fundamentales de la probabilidad: la **regla de la multiplicación** y la **regla de la adición**. La regla de la multiplicación dice que, si dos intentos son independientes, la probabilidad de obtener un resultado en ambos intentos es el producto de las probabilidades de cada resultado. Por ejemplo, podemos querer saber la probabilidad de sacar cara en dos tiradas de una moneda. Dado que las tiradas son sucesos independientes, la probabilidad viene dada por el producto de las probabilidades de sacar cara en cada tirada individual:  $1/2 \times 1/2 = 1/4$ . De igual modo, la probabilidad de sacar dos cruces seguidas es de  $1/2 \times 1/2 = 1/4$ .

La regla de la multiplicación puede aplicarse a cualquier número de intentos. Supongamos que una pareja quiere saber la probabilidad de que sus tres hijos planificados sean niñas. Puesto que la probabilidad de tener una niña es de aproximadamente  $1/2$ , y puesto que los sucesos reproductivos son independientes entre sí, la probabilidad de tener tres niñas es de  $1/2 \times 1/2 \times 1/2 = 1/8$ . Sin embargo, si la pareja ya ha tenido dos hijas y quiere saber la probabilidad de tener una tercera niña, es simplemente de  $1/2$ . Esto se debe a que los dos sucesos previos han dejado de ser probabilidades: han ocurrido de verdad. Debido a la independencia, los sucesos pasados no ejercen efecto alguno en el resultado del tercer suceso.

La regla de la adición dice que si queremos saber la probabilidad de que se produzca un resultado u otro, simplemente podemos sumar las probabilidades respectivas. Por ejemplo, la probabilidad de sacar dos caras seguidas es de  $1/2 \times 1/2$ , o  $1/4$ , y la probabilidad de sacar dos cruces seguidas es la misma. La probabilidad de sacar dos caras o dos cruces en un total de dos tiradas es la suma de las probabilidades:  $1/4 + 1/4 = 1/2$ . Otro ejemplo: imaginemos que una pareja planea tener tres hijos y no desea de ninguna manera tener tres hijos del mismo sexo. Se le puede tranquilizar, en cierto modo, sabiendo que la probabilidad de tener tres niñas o tres niños es sólo de  $1/8 + 1/8$ ,

o  $1/4$ . La probabilidad de que tengan alguna combinación de niños y niñas es de  $3/4$ , porque la suma de las probabilidades de todos los resultados posibles debe ser 1.

La probabilidad básica nos permite comprender y estimar los riesgos genéticos y comprender la variación genética entre poblaciones. La regla de la multiplicación se emplea para calcular la probabilidad de que se produzcan dos sucesos juntos. La regla de la adición se emplea para calcular la probabilidad de que ocurra un suceso u otro.

### Frecuencias génica y genotípica

La prevalencia de muchas enfermedades genéticas varía considerablemente de una población a otra. Los conceptos de **frecuencia genotípica** (o de genotipos) y **frecuencia génica** (o frecuencia alélica) nos ayudan a medir y comprender la variación poblacional en la incidencia de la enfermedad genética.

Imaginemos que hemos tipado a 200 personas de una población para el grupo sanguíneo MN. Este grupo sanguíneo, codificado por un locus en el cromosoma 2, tiene dos alelos principales, denominados *M* y *N*. En el sistema MN es posible observar los efectos de ambos alelos en el heterocigoto. Por tanto, se dice que *M* y *N* son **codominantes**: el heterocigoto puede distinguirse de ambos homocigotos. Cualquier individuo de la población puede tener uno de tres genotipos posibles (recordad que el genotipo es la composición genética de una persona en un locus): puede ser homocigótico para *M* (genotipo *MM*), heterocigótico (*MN*) u homocigótico para *N* (*NN*). Después de tipar a todas las personas de la muestra, hallamos la siguiente distribución de genotipos: *MM*, 64; *MN*, 120; *NN*, 16. La frecuencia genotípica se obtiene simplemente dividiendo cada recuento de genotipos por el número total de sujetos. La frecuencia de *MM* es de  $64/200$ , o 0,32; la frecuencia de *MN* es de  $120/200$ , o 0,60; y la frecuencia de *NN* es de  $16/200$ , o 0,08. La suma de estas frecuencias debe ser 1.

La frecuencia génica para cada alelo, *M* y *N*, puede obtenerse mediante el proceso de recuento de genes. Cada homocigoto *MM* tiene dos alelos *M* y cada heterocigoto tiene un alelo *M*. De igual modo, los homocigotos *NN* tienen dos alelos *N* y los heterocigotos un alelo *N*. En el ejemplo descrito hay

$$(64 \times 2) + 120 = 248 \text{ M alelos}$$

$$(16 \times 2) + 120 = 152 \text{ N alelos}$$

En total, hay 400 alelos en el locus MN (esto es, dos veces el número de sujetos, porque cada sujeto tiene dos alelos). Para obtener la frecuencia de *M*, dividimos el número de alelos *M* por el número total de alelos en ese locus:  $248/400 = 0,62$ . De igual modo, la frecuencia de *N* es de  $152/400$ , o 0,38. La suma de las dos frecuencias debe ser 1.

Las frecuencias génica y genotípica especifican las proporciones de cada alelo y cada genotipo, respectivamente, en una población. En condiciones sencillas, estas frecuencias pueden calcularse mediante el recuento directo.



### Principio de Hardy-Weinberg

El ejemplo del locus MN presenta una situación ideal para la estimación de la frecuencia génica porque, debido a la co-dominancia, los tres genotipos se pueden distinguir y contar fácilmente. ¿Qué ocurre cuando uno de los homocigotos es indistinguible del heterocigoto (esto es, cuando hay dominancia)? En este caso pueden emplearse los conceptos de la probabilidad básica para especificar una relación predecible entre las frecuencias génicas y las frecuencias genotípicas.

Imaginemos un locus que tiene dos alelos, denominados A y a. Supongamos que, en una población, conocemos la frecuencia del alelo A, que llamaremos  $p$ , y la frecuencia del alelo a, que llamaremos  $q$ . A partir de estos datos, queremos determinar las frecuencias esperadas en la población de cada genotipo, AA, Aa y aa. Supondremos que los individuos de la población se emparejan al azar con respecto a su genotipo en este locus (el emparejamiento aleatorio también se denomina **panmixia**). Así, el genotipo no ejerce efecto alguno en la elección de pareja. Si los hombres y las mujeres se emparejan al azar, se cumple la suposición de independencia. Esto nos permite aplicar las reglas de la adición y la multiplicación para calcular las frecuencias genotípicas.

Supongamos que la frecuencia,  $p$ , del alelo A en nuestra población es de 0,7. Esto significa que el 70% de los espermatozoides de la población deben tener el alelo A, al igual que el 70% de los óvulos. Dado que la suma de las frecuencias  $p$  y  $q$  debe ser 1, el 30% de los óvulos y los espermatozoides deben ser portadores del alelo a (esto es,  $q = 0,30$ ). Con la panmixia, la probabilidad de que un espermatozoide portador de A se una a un óvulo portador de A es el producto de las frecuencias génicas:  $p \times p = p^2 = 0,49$  (regla de la multiplicación). Ésta es la probabilidad de tener un hijo con el genotipo AA. Usando el mismo razonamiento, la probabilidad de tener un hijo con el genotipo aa es  $q \times q = q^2 = 0,09$ .

¿Qué ocurre con la frecuencia de los heterocigotos en la población? Los heterocigotos se pueden formar de dos maneras: un espermatozoide portador de A puede unirse a un óvulo portador de a, o un espermatozoide portador de a puede unirse a un óvulo portador de A. La probabilidad de cada uno de estos dos resultados es el producto de las frecuencias génicas,  $pq$ . Puesto que queremos saber la probabilidad total de obtener un heterocigoto (esto es, el primer o el segundo suceso), podemos aplicar la regla de la adición, sumando las probabilidades de obtener una frecuencia de heterocigoto de  $2pq$ . Estas operaciones se resumen en la figura 3-25. La relación entre las frecuencias génicas y las frecuencias genotípicas fue establecida de manera independiente por Godfrey Hardy y Wilhelm Weinberg y se denomina **principio de Hardy-Weinberg**.

Como se ha mencionado antes, este principio puede utilizarse para calcular las frecuencias génicas y genotípicas cuando los homocigotos dominantes y los heterocigotos son indistinguibles. Con frecuencia es el caso en las enfermedades recesivas como la fibrosis quística. Sólo los homocigotos afectados, con el genotipo aa, son distinguibles. El principio de Hardy-Weinberg nos dice que la frecuencia de aa es  $q^2$ . Para la fibrosis quística en la población europea,  $q^2 = 1/2.500$  (esto es, la prevalencia de la enfermedad en los recién nacidos). Para calcular  $q$ , tomamos la raíz cuadrada de ambas partes de la ecuación:  $q = 1/2.500 = 1/50 = 0,02$ . Dado que  $p + q = 1$ ,  $p = 0,98$ .

		Población masculina	
		A (p)	a (q)
Población femenina	A (p)	AA ( $p^2$ )	Aa (pq)
	a (q)	Aa (pq)	aa ( $q^2$ )

**FIGURA 3-25**

Principio de Hardy-Weinberg. Las frecuencias en la población de los genotipos AA, Aa y aa se predicen en función de las frecuencias génicas ( $p$  y  $q$ ). Se da por supuesto que las frecuencias génicas son las mismas en hombres y mujeres.

Entonces podemos calcular las frecuencias genotípicas de AA y Aa. El último genotipo, que representa los portadores heterocigóticos del alelo de la enfermedad, no tiene interés especial. Dado que  $p$  es casi 1,0, podemos simplificar el cálculo redondeando  $p$  a 1,0 sin una pérdida significativa de exactitud. Entonces hallamos que la frecuencia de los heterocigotos es  $2pq = 2q = 2/50 = 1/25$ . Esto nos dice algo realmente notable de la fibrosis quística y de las enfermedades recesivas en general. Mientras que la incidencia de los homocigotos afectados es sólo de 1 por 2.500, los portadores heterocigóticos del gen de la enfermedad son mucho más frecuentes (1 de cada 25 individuos). La gran mayoría de los alelos de enfermedades recesivas, pues, están «ocultos» en los genomas de los heterocigotos.

**Con la panmixia, El principio de Hardy-Weinberg especifica la relación entre las frecuencias génicas y las frecuencias genotípicas bajo el supuesto de panmixia. Es útil para calcular las frecuencias génicas a partir de los datos de prevalencia de la enfermedad y para calcular la incidencia de los portadores heterocigóticos de genes recesivos de la enfermedad.**

### Causas de la variación genética

La mutación es el origen de toda la variación genética y las nuevas variantes genéticas pueden ser perjudiciales (errores evolutivos), beneficiosas o no tener ningún efecto de ningún tipo. La **selección natural** se describe a menudo como el «editor» de la variación genética. Aumenta la frecuencia en la población de las mutaciones favorables (esto es, los portadores de la mutación tendrán más hijos supervivientes) y reduce la frecuencia de las variantes que son desfavorables en un entorno determinado (esto es, los portadores génicos tienen menos hijos supervivientes). Normalmente, las mutaciones causantes de enfermedad se introducen de manera continua en una población a través de los procesos de error antes descritos. Al mismo tiempo, la selección natural elimina estas mutaciones.



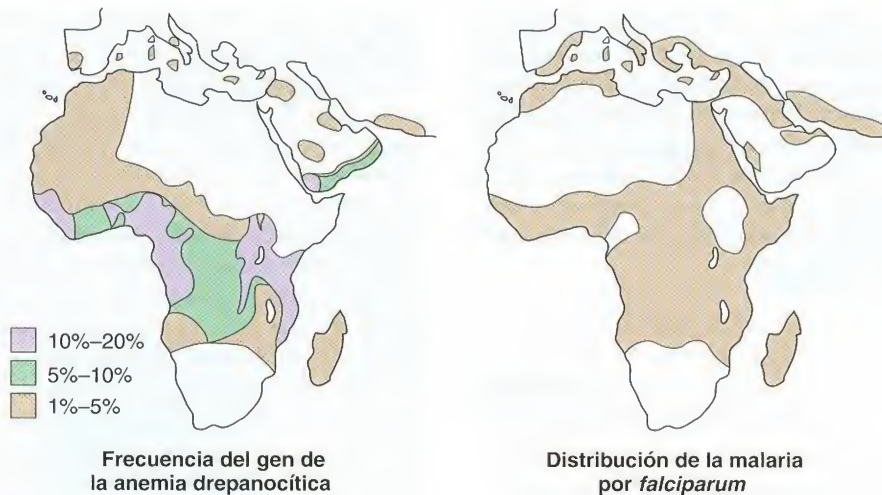


FIGURA 3-26

Correspondencia entre la frecuencia del alelo de la anemia drepanocítica y la distribución de la malaria por *Plasmodium falciparum*.

Ciertos entornos, no obstante, pueden conferir una ventaja selectiva para una mutación patológica. La drepanocitosis vuelve a servirnos de ejemplo. Como se ha comentado antes, las personas que son homocigóticas para la mutación de la anemia drepanocítica tienen muchas más probabilidades de morir pronto. Normalmente, los heterocigotos no tienen ventajas ni desventajas especiales. No obstante, se ha demostrado que los heterocigotos para la anemia drepanocítica tienen una ventaja clara para la supervivencia en entornos donde es habitual la malaria por *Plasmodium falciparum* (p. ej., África centrooccidental) (fig. 3-26). Dado que el parásito de la malaria no sobrevive bien en los eritrocitos de los heterocigotos para la anemia drepanocítica, estas personas tienen menos probabilidades de morir por malaria que los homocigotos normales, lo que confiere una ventaja selectiva a la mutación de la anemia drepanocítica en este entorno. Aunque hay una selección contra los homocigotos para la mutación de la anemia drepanocítica, también hay una selección a favor de la mutación en los heterocigotos. El resultado es que la mutación causante de la enfermedad persiste con una frecuencia relativamente elevada en muchas poblaciones africanas y mediterráneas. En entornos sin malaria (p. ej., Europa septentrional), la mutación de la anemia drepanocítica no tiene ventaja alguna, por lo que la selección natural actúa con fuerza frente a ella eliminando a los homocigotos. Este ejemplo ilustra el concepto de que la variación en la incidencia de la enfermedad genética entre poblaciones puede estar causada por la selección natural, que actúa de maneras diferentes en entornos distintos.

**La selección natural es el proceso evolutivo en el cual los alelos que confieren ventajas para la supervivencia o la reproducción en un entorno específico son seleccionados positivamente para aumentar de frecuencia y los alelos que confieren desventajas para la supervivencia o la reproducción son seleccionados negativamente y su frecuencia disminuye.**

La deriva genética es otro factor que puede hacer que la frecuencia de los genes de enfermedades varíe entre las pobla-

ciones. Para comprender el proceso de la deriva genética, consideremos un ejercicio en el que se tiran al aire diez monedas. Dado que la probabilidad de sacar cara o cruz es la misma, el número esperado de caras y cruces en este ejercicio sería cinco de cada. No obstante, la intuición nos dice que podría observarse una desviación sustancial respecto a esta expectativa. No sería sorprendente sacar siete veces cara y tres veces cruz en diez tiradas, por ejemplo. Sin embargo, si se arrojan 1.000 monedas, el grado de desviación respecto al cociente esperado de 50% caras y 50% cruces es mucho menor. Un resultado razonable de 1.000 tiradas podría ser 470 caras y 530 cruces, pero sería bastante improbable sacar 700 caras y 300 cruces. Por tanto, las fluctuaciones en muestras grandes son menores.

El mismo principio se aplica a las frecuencias génicas en las poblaciones. En una población muy pequeña, una frecuencia génica puede desviarse sustancialmente de una generación a la siguiente, pero es improbable que esto suceda en una población grande. Así, la deriva genética es mayor en poblaciones más pequeñas. En consecuencia, las enfermedades genéticas, que de otro modo son infrecuentes, pueden observarse con bastante frecuencia en una población pequeña. Por ejemplo, el síndrome de Ellis-Van Creveld, un raro trastorno que evoluciona con estatura reducida, polidactilia (dedos supernumerarios) y anomalías cardíacas congénitas, se observa con una frecuencia muy elevada en la población Old Order Amish de Pensilvania. La población Amish fue fundada en Estados Unidos por unas 50 parejas. Debido al pequeño tamaño de la población, había un gran potencial para la deriva genética, que origina una mayor frecuencia de ciertos alelos causantes de enfermedad.

Es habitual observar el efecto de la deriva genética en poblaciones pequeñas y aisladas de todo el mundo. Incluso poblaciones relativamente grandes podrían haber experimentado los efectos de la deriva en el pasado reciente si sufrieron cuellos de botella graves o fueron fundadas por un pequeño número de individuos (efecto fundador). Por ejemplo, más de 30 enfermedades genéticas raras aparecen con una frecuencia elevada en la población de Finlandia, que se cree fue fundada originalmente por un pequeño número de individuos hace unas cien generaciones. La fenilcetonuria y la fibrosis quística, que



son frecuentes en otras poblaciones de Europa occidental, son relativamente raras en Finlandia, lo que ilustra el hecho de que la deriva genética puede aumentar y reducir la frecuencia de los genes de enfermedades. Varias enfermedades genéticas (p. ej., distonía de torsión, enfermedad de Tay-Sachs, enfermedad de Gaucher) se dan con una mayor frecuencia en la población judía Asquenazi (v. cap. 7); esto puede ser consecuencia de los cuellos de botella poblacionales que se han producido en la historia de este pueblo.

**La deriva genética es un proceso evolutivo aleatorio que produce mayores alteraciones en las frecuencias génicas en las poblaciones pequeñas. El efecto fundador, según el cual las poblaciones con un número pequeño de fundadores experimentan grandes alteraciones de la frecuencia génica debido a su pequeño tamaño, es un caso especial de deriva genética.**

El flujo génico se produce cuando las poblaciones intercambian emigrantes que se emparejan entre sí. Con el tiempo, el flujo génico entre las poblaciones tiende a hacerlas genéticamente más similares entre sí. Una razón por la que la drepanocitosis es menos frecuente en los afroamericanos que en muchas poblaciones africanas es el flujo génico entre afroamericanos y americanos europeos (es probable que este mismo proceso haya aumentado la frecuencia de la fibrosis quística en la población afroamericana). Además, dado que la malaria por *P. falciparum* no está presente en América del Norte, la selección natural no favorece la mutación de la anemia drepanocítica.

Las fuerzas mutacionales, la selección natural, la deriva genética y el flujo génico interactúan de maneras complejas y a veces inesperadas para influir en la distribución y la prevalencia de las enfermedades genéticas en las poblaciones. La reciprocidad de la mutación, que introduce nuevas variantes constantemente, y la selección natural, que a menudo las elimina, constituye un ejemplo importante y médicamente relevante de esta interacción. Un simple análisis de la relación entre mutación y selección nos ayuda a entender la variación en las frecuencias génicas. Consideremos, por ejemplo, una enfermedad dominante que provoca la muerte antes de que la persona pueda reproducirse. Es lo que se denomina una **mutación génica letal**, porque, aun cuando el individuo pueda sobrevivir durante un tiempo, no aporta genes a la siguiente generación. Cada vez que la mutación introduce una nueva

copia del alelo de la enfermedad dominante mortal en una población, la selección natural la elimina. En este caso,  $p$ , la frecuencia génica del alelo letal en la población, es igual a  $\mu$ , la tasa de la mutación ( $p = \mu$ ). Ahora bien, supongamos que quienes heredan el alelo pueden sobrevivir hasta la edad reproductiva pero, de media, tienen un 30% menos de hijos que quienes no lo heredan. Esta reducción de la descendencia representa el **coeficiente de selección**,  $s$ , del alelo. En este caso,  $s = 0,30$ . Cuando el alelo es completamente mortal,  $s = 1$  (es decir, no se tienen hijos). Podemos calcular la frecuencia génica de este alelo como  $p = \mu/s$ . Como sería de esperar, la frecuencia predicha de un alelo que se limita a reducir el número de hijos es más elevada (teniendo en cuenta la tasa de la mutación) que la frecuencia de un alelo completamente mortal, donde  $p = \mu/s = \mu$ . Esta relación predecible entre los efectos de la mutación y la selección en las frecuencias génicas se denomina **equilibrio mutación-selección**.

Podemos utilizar los mismos principios para predecir la relación entre mutación y selección frente a alelos recesivos. El principio de Hardy-Weinberg revelaba que la mayoría de las copias de los alelos recesivos perjudiciales se encuentran en heterocigotos y, por tanto, están protegidas de los efectos de la selección natural. Por consiguiente, cabría esperar que sus frecuencias génicas fueran más elevadas que las de los alelos dominantes perjudiciales que tienen la misma tasa de mutación. En realidad, según el equilibrio mutación-selección, la frecuencia predicha de un alelo recesivo,  $q$ , que es mortal en homocigotos es  $q = m$  (because  $\mu < 1$ ,  $m > m$ , lo que da una frecuencia alélica relativamente mayor para los alelos recesivos letales). Si el alelo no es letal en homocigotos,  $q = m/s$ , donde  $s$  es de nuevo el coeficiente de selección para quienes tiene un genotipo afectado homocigótico. Así, comprender el principio del equilibrio de mutación-selección ayuda a explicar por qué, en general, las frecuencias génicas de los alelos causantes de enfermedad recesivos son superiores a las frecuencias de los alelos causantes de enfermedad dominantes.

El equilibrio de mutación-selección predice una frecuencia relativamente constante cuando las mutaciones nuevas introducen alelos perjudiciales, mientras que la selección natural los elimina. Este proceso predice que las frecuencias génicas deben ser inferiores en las enfermedades dominantes, en las que la mayoría de los alelos están expuestos a la selección natural, que en las enfermedades recesivas, en las que la mayoría de los alelos se encuentran en heterocigotos y, por tanto, están protegidos de la selección natural.

## Preguntas de estudio

1. En la siguiente lista, la secuencia del aminoácido normal se da en primer lugar y está seguida por las secuencias producidas por diferentes tipos de mutaciones. Identifique el tipo de mutación que tiene más probabilidades de causar cada secuencia de aminoácido alterada.

Normal: Phe-Asn-Pro-Thr-Arg  
Mutación 1: Phe-Asn-Pro

Mutación 2: Phe-Asn-Ala-His-Thr  
Mutación 3: Phe-His-Pro-Thr-Arg

2. A menudo las mutaciones de sentido erróneo y de transcripción (activador, potenciador, factor de transcripción) producen trastornos patológicos más leves que las mutaciones del marco de lectura, del sitio donante/receptor y finalizadoras. Utilizando los genes de la globina como ejemplos, explique por qué es así.



3. Las personas que tienen mutaciones que reducen la producción de globinas  $\alpha$  y  $\beta$  presentan a menudo síntomas patológicos más leves que quienes tienen mutaciones que reducen la producción de sólo un tipo de cadena. ¿Por qué?
4. Esboce las diferencias principales entre SNP, VNTR y STRP. ¿Cuál de estos tres tipos de polimorfismo está representado en la autorradiografía de la figura 3-27?

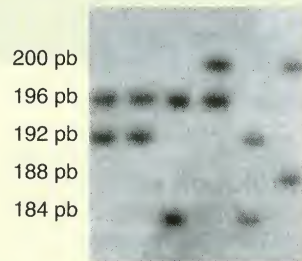


FIGURA 3-27

Autorradiografía para la pregunta de estudio 4.

5. La deficiencia de  $\alpha_1$ -antitripsina es una enfermedad que aparece cuando ambas copias del gen de la  $\alpha_1$ -antitripsina están alteradas por mutaciones. Puede provocar enfermedad hepática, enfisema crónico e insuficiencia pulmonar. Una de las mutaciones que causan deficiencia de  $\alpha_1$ -antitripsina se produce en el exón 3 del gen y destruye un sitio de reconocimiento de la enzima de restricción *Bst*II. Se llevó a cabo un análisis de los RFLP de tres miembros de una familia, que

produjo la autorradiografía de la figura 3-28. Determine el estado de la enfermedad de cada individuo.

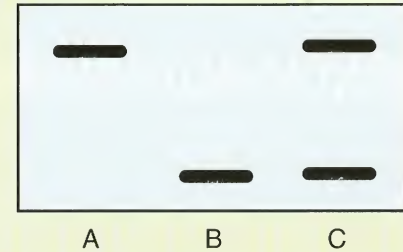


FIGURA 3-28

Autorradiografía para la pregunta de estudio 5.

6. Utilizando la electroforesis de proteínas, se estudió a 100 miembros de una población para determinar si son portadores de los genes de la hemoglobina normal (HbA) o la hemoglobina drepanocítica (HbS). Se observaron los siguientes genotipos:
  - HbA/HbA: 88
  - HbA/HbS: 10
  - Hbs/Hbs: 2
 ¿Cuáles son las frecuencias génicas de HbA y HbS?  
 ¿Cuáles son las frecuencias genotípicas observadas?  
 Asumiendo las proporciones de Hardy-Weinberg, ¿cuáles son las frecuencias genotípicas esperadas?
7. Aproximadamente 1 de cada 10.000 europeos nace con fenilcetonuria. ¿Cuál es la frecuencia del alelo causante de la enfermedad? ¿Cuál es la frecuencia de los portadores heterocigóticos en la población?

## Bibliografía recomendada

- Crow JF. The origins, patterns and implications of human spontaneous mutation. *Nat Rev Genet.* 2000;1:40-7.
- Driscoll MC. Sickle cell disease. *Pediatr Rev* 2007;28:259-68.
- Ellegren H, Smith NG, Webster MT. Mutation rate variation in the mammalian genome. *Curr Opin Genet Develop.* 2003;13:562-8.
- Gill P. DNA as evidence—the technology of identification. *N Engl J Med* 2005;352:2669-71.
- Graham CA, Hill AJ. Introduction to DNA sequencing. *Methods Mol Biol* 2001;167:1-12.
- Hanawalt PC. Paradigms for the three rs: DNA replication, recombination, and repair. *Mol Cell* 2007;28:702-7.
- Heller C. Principles of DNA separation with capillary electrophoresis. *Electrophoresis* 2001;22:629-43.
- Jorde LB. Human genetic variation and disease. En: Meyers RA (ed). *Encyclopedia of Molecular Biology and Molecular Medicine*, 2.<sup>a</sup> ed. Weinheim, Alemania: Wiley-VCH; 2005, pp. 323-37.
- Kraemer KH, Patronas NJ, Schiffmann R, et al. Xeroderma pigmentosum, trichothiodystrophy and Cockayne syndrome. A complex genotype-phenotype relationship. *Neuroscience.* 2007;145:1388-96.
- Mouro I, Colin Y, Cherif-Zahar B. Molecular genetic basis of the human Rhesus blood group system. *Nature Genet.* 1993;5:62-5.
- Neel JV. New approaches to evaluating the genetic effects of the atomic bombs. *Am J Hum Genet.* 1995;57:1263-6.
- Parman Y. Hereditary neuropathies. *Curr Opin Neurol.* 2007;20:542-7.

- Rund D, Rachmilewitz E. R-Thalassemia. *N Engl J Med.* 2005;353:1135-46.
- Shendure J, Ji H. Next-generation DNA sequencing. *Nat Biotechnol.* 2008;26:1135-45.
- Strachan T, Read AP. *Human Molecular Genetics* 3. Nueva York: Garland Science; 2004.
- Stuart MJ, Nagel RL. Sickle-cell disease. *Lancet.* 2004;364:1343-60.
- Syvanen AC. Accessing genetic variation. *Genotyping single nucleotide polymorphisms. Nature Genet Rev.* 2001;2:930-42.
- Trevino V, Falciani F, Barrera-Saldana HA. DNA microarrays: a powerful genomic tool for biomedical and clinical research. *Mol Med.* 2007;13:527-41.
- Yamamoto F, Clausen H, White T, et al. Molecular genetic basis of the histo-blood group ABO system. *Nature.* 1990;345:229-33.

## Recursos en Internet

Science Primer (tutoriales básicos sobre micromatrices, genética molecular y variación genética). <http://www.ncbi.nih.gov/About/primer>

Sickle Cell Information Center <http://www.scinfo.org/>

Thalassemia (información sobre talasemias y su tratamiento) [http://sickle.bwh.harvard.edu/menu\\_thal.html](http://sickle.bwh.harvard.edu/menu_thal.html)



## Capítulo 4

# HERENCIA AUTOSÓMICA DOMINANTE Y RECESIVA

booksmedicos.org

Muchas enfermedades génicas importantes y muy conocidas son consecuencia de una mutación en un único gen. La edición en línea de 2009 de *Mendelian Inheritance in Man* de McKusick (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/>) enumera más de 19.000 rasgos **monogénicos**, conocidos y definidos hasta la fecha en humanos. De ellos, más de 18.000 se encuentran en autosomas, no más de 1.000 están situados en el cromosoma X y 57 están en el cromosoma Y. Los rasgos monogénicos han sido el centro de la investigación realizada hasta ahora en genética médica. En muchos casos, estos genes se han mapeado en ubicaciones cromosómicas específicas, clonado y secuenciado. Esta investigación ha arrojado nuevas y emocionantes perspectivas no sólo en genética, sino también en la fisiopatología básica de la enfermedad.

En este capítulo nos centramos en los trastornos monogénicos causados por mutaciones en los autosomas. (Los trastornos monogénicos causados por mutaciones en los cromosomas sexuales se tratan en el cap. 5.) Analizamos los patrones de herencia de estas enfermedades en familias, así como los factores que complican estos patrones. Cuando procede, abordamos el mecanismo molecular que causa enfermedad genética. Describimos también los riesgos de transmitir las enfermedades monogénicas a los hijos, ya que suele ser una importante fuente de inquietud en las parejas en riesgo.

### CONCEPTOS BÁSICOS DE LA GENÉTICA CLÁSICA

#### Aportaciones de Gregor Mendel

Los rasgos monogénicos se conocen también como rasgos mendelianos, en honor a Gregor Mendel, el monje austríaco del siglo XIX que redujo varios principios genéticos importantes a partir de sus bien diseñados experimentos con guisantes. Mendel estudió siete rasgos en el guisante, cada uno de los cuales está determinado por un único gen. Estos rasgos incluían atributos como la altura (plantas altas o bajas) y la forma de la semilla (redondeada o arrugada). La variación en cada uno de estos rasgos está causada por la presencia de diferentes alelos en loci individuales.

Del trabajo de Mendel surgieron dos principios importantes. El primero es el **principio de la segregación**, que afirma que los organismos que se reproducen sexualmente tienen genes que aparecen en parejas y que sólo un miembro de esta pareja se transmite a la descendencia (esto es, se segrega). La idea prevalente en la época de Mendel era que en la descendencia se mezclan los factores hereditarios de los dos progenitores. En cambio, el principio de la segregación afirma que los genes permanecen intactos y distintos. El alelo para la forma de semilla «redondeada» puede transmitirse a la siguiente

generación, que a su vez transmite el mismo alelo a su propia descendencia. Si en lugar de permanecer distintos, los genes se mezclaran de algún modo en la descendencia, sería imposible analizar la transmisión de la herencia genética de una generación a la siguiente. Así, el principio de la segregación fue un avance clave en la genética moderna.

El **principio de la transmisión independiente** fue la segunda gran aportación de Mendel a la genética. Este principio dice que los genes de diferentes loci se transmiten de manera independiente. Consideremos los dos loci antes mencionados. Un locus puede tener el alelo «redondeado» o el alelo «arrugado» y el otro puede tener el alelo «alto» o el alelo «bajo». En un suceso reproductivo, un progenitor transmite un alelo de cada locus a su descendencia. El principio de la transmisión independiente dicta que la transmisión de un alelo específico en un locus («redondeado» o «arrugado») no afecta al alelo que se transmitirá en el otro locus («alto» o «bajo»).

El principio de la segregación describe el comportamiento de los cromosomas en la meiosis. Durante la meiosis, los genes de los cromosomas se segregan y se transmiten como entidades distintas de una generación a la siguiente. Cuando Mendel llevó a cabo sus experimentos fundamentales no tenía conocimientos directos de los cromosomas, la meiosis o los genes (en realidad, este último término no se acuñó hasta 1909, mucho después de la muerte de Mendel). Aunque su obra se publicó en 1865 y era citada en ocasiones, su significación fundamental pasó inadvertida durante varias décadas. No obstante, la investigación de Mendel, que posteriormente replicaron otros investigadores a principios del siglo XX, constituye los fundamentos de gran parte de la genética moderna.

► Las contribuciones clave de Mendel fueron los principios de la segregación y de la transmisión independiente.

#### El concepto de fenotipo

El término **genotipo** se ha definido como la constitución genética de un individuo en un locus. El **fenotipo** es lo que se observa física o clínicamente. Los genotipos no corresponden únicamente a los fenotipos. Individuos con dos genotipos diferentes, un homocigoto dominante y un heterocigoto, pueden tener el mismo fenotipo. Un ejemplo es la fibrosis quística (comentario clínico 4-1), una enfermedad autosómica recesiva en la que sólo se ve afectado el homocigoto recesivo. A la inversa, el mismo genotipo puede producir diferentes fenotipos en diferentes ambientes. Ejemplo de ello es la enfermedad recesiva



fenilcetonuria (PKU), que se observa aproximadamente en uno de cada 10.000 nacimientos europeos. Las mutaciones en el locus que codifica la enzima metabólica fenilalanina hidroxilasa hacen que el homocigoto sea incapaz de metabolizar el aminoácido fenilalanina. Aunque los niños con PKU son normales en el momento del nacimiento, la deficiencia metabólica produce la acumulación de fenilalanina y sus metabolitos tóxicos. Este proceso es altamente destructivo para el sistema nervioso central y con el tiempo provoca retraso mental grave. Se ha

estimado que los niños con PKU no tratada pierden, de media, entre uno y dos puntos de CI por semana durante el primer año de vida. Así, el genotipo de la PKU puede causar un fenotipo patológico grave. No obstante, es sencillo detectar la PKU en el nacimiento (v. cap. 13) y el retraso mental puede evitarse iniciando una alimentación baja en fenilalanina en el primer mes de vida. El niño sigue teniendo el genotipo de la PKU, pero el fenotipo ha sido profundamente alterado por la modificación ambiental.



## COMENTARIO CLÍNICO 4-1

### Fibrosis quística

La fibrosis quística (FQ) es uno de los trastornos monogénicos más habituales en América del Norte, con una cifra de afectados de aproximadamente 1 de cada 2.000-4.000 nacimientos de americanos de ascendencia europea. En otras poblaciones su frecuencia es menor. La prevalencia en afro-americanos se sitúa en torno a 1 de cada 15.000 nacimientos y es inferior a 1 de cada 30.000 en los americanos de origen asiático. Aproximadamente 30.000 norteamericanos sufren esta enfermedad.

La FQ se identificó como entidad patológica diferenciada en 1938 y se la denominó «fibrosis quística del páncreas», en referencia a las lesiones fibróticas que aparecen en el páncreas, uno de los principales órganos afectados. Aproximadamente el 85% de los pacientes con FQ presentan insuficiencia renal (esto es, el páncreas es incapaz de secretar enzimas digestivas, lo que contribuye a la malabsorción crónica de nutrientes). También está afectado el aparato intestinal, y alrededor del 15-20% de los recién nacidos con FQ tienen íleo meconial (materia intestinal densa y obstructiva). Las glándulas sudoríparas de los pacientes con FQ son anormales, lo que produce concentraciones elevadas de cloruro en el sudor. Éste es el fundamento de la prueba del sudor, que se emplea habitualmente en el diagnóstico de esta enfermedad. Más del 95% de los varones con FQ son estériles debido a la ausencia u obstrucción del conducto deferente.

La principal causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes con FQ es la enfermedad pulmonar. Los pacientes con FQ presentan inflamación intensa de las vías respiratorias bajas e infección bronquial crónica, que progresa a enfermedad pulmonar terminal caracterizada por lesiones extensas de las vías respiratorias y fibrosis del tejido pulmonar. Se cree que la obstrucción de las vías respiratorias y las lesiones pulmonares están causadas por la deshidratación y el menor aclaramiento de la superficie de las vías respiratorias, lo que resulta en la presencia de mucosidad espesa en las vías respiratorias. Esto está asociado a infección por bacterias como *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*. La combinación de obstrucción, inflamación e infección de las vías respiratorias desemboca en la destrucción de éstas y del tejido pulmonar, que acaba provocando la muerte por enfermedad pulmonar en más del 90% de los pacientes con FQ.

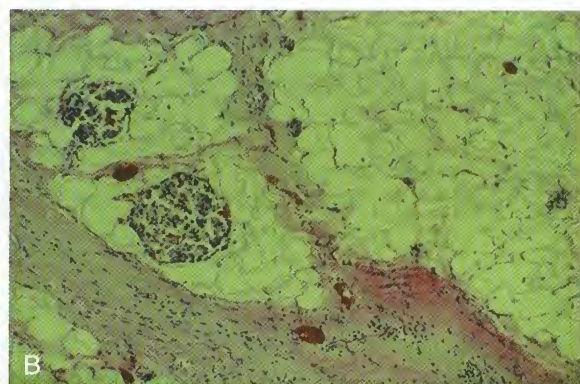
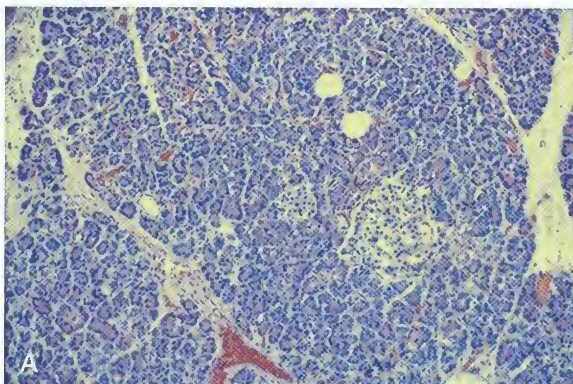
Como consecuencia de la mejora de la nutrición, los métodos de aclaramiento de las vías respiratorias y los tratamientos antibióticos, la tasa de supervivencia de los pacientes con FQ ha mejorado sustancialmente en las

tres últimas décadas. La mediana de la supervivencia se sitúa ahora en casi los 40 años. Esta enfermedad tiene una expresión muy variable, con pacientes que sólo experimentan dificultad respiratoria leve y tienen una supervivencia casi normal. Otros padecen problemas respiratorios mucho más graves y pueden sobrevivir menos de dos décadas.

La FQ está causada por las mutaciones de un gen, el *CFTR*,\* que codifica el regulador de la conductancia transmembranaria de la FQ. El *CFTR* codifica los canales iónicos cloruros regulados por AMP que cubren las membranas de las células epiteliales especializadas como las que revisten el intestino y el pulmón. Además, el *CFTR* interviene en la regulación del transporte de los iones de sodio por las membranas celulares epiteliales. El papel del *CFTR* en el transporte del sodio y el cloruro nos ayuda a comprender los múltiples efectos de las mutaciones en el locus de la FQ. Un transporte de iones defectuoso provoca desequilibrios salinos, que reducen el agua de las vías respiratorias y producen las secreciones espesas y obstructivas observadas en los pulmones. Las secreciones espesas también obstruyen el páncreas, causando fibrosis e insuficiencia pancreática. Los defectos del transporte de iones cloruros explica la concentración anormalmente elevada de cloruro en las secreciones sudoríparas de los pacientes con FQ: el cloruro no puede ser reabsorbido de la luz del conducto sudoríparo.

El análisis secuencial del DNA ha revelado más de 1.500 mutaciones distintas en el locus del *CFTR*. La más frecuente es una delección de tres bases que provoca la pérdida de un residuo de fenilalanina en la posición 508 de la proteína del *CFTR*. Esta mutación se denomina  $\Delta F508$  (esto es, delección de fenilalanina en la posición 508). La  $\Delta F508$  representa casi el 70% de todas las mutaciones de la FQ. Esta mutación, junto con varias decenas de otras mutaciones relativamente frecuentes, se analiza en el diagnóstico genético de la FQ (v. cap. 13).

La identificación de la mutación o las mutaciones específicas responsables de la FQ en un paciente puede ayudar a predecir la gravedad de la enfermedad. Por ejemplo, las clases más graves de mutaciones (de las que la  $\Delta F508$  es un ejemplo; v. la figura inferior) provocan la falta absoluta de producción de canales iónicos cloruros o canales incapaces de migrar a la membrana celular. Los pacientes homocigóticos para estas mutaciones sufren casi invariablemente insuficiencia pancreática. En cambio, otras mutaciones (p. ej., R117H,

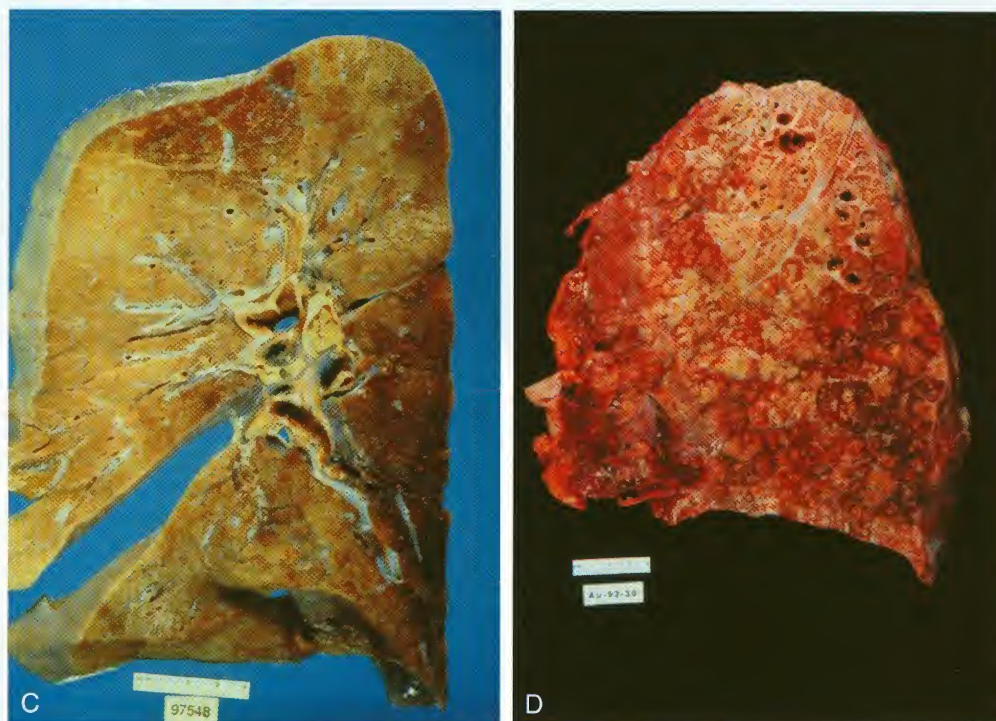


A, Páncreas normal. B, Páncreas de un paciente con fibrosis quística, que muestra infiltración de grasa y lesiones fibróticas.

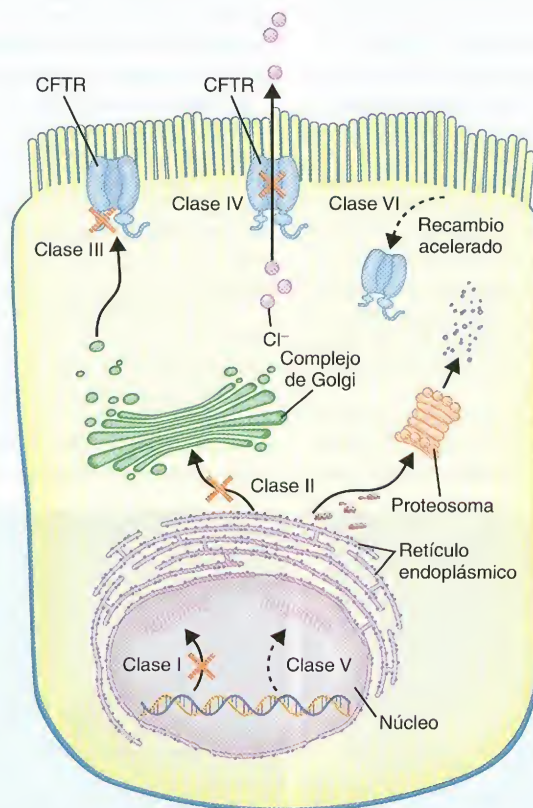


## COMENTARIO CLÍNICO 4-1

### Fibrosis quística (cont.)



C, Tejido pulmonar normal. D, Tejido pulmonar de un paciente con fibrosis quística, que revela destrucción extendida debido a la obstrucción y la infección. (Por cortesía del Dr. Edward Klatt, Florida State University School of Medicine.)



Clases de mutaciones en el gen *CFTR* y sus efectos en las células. Las mutaciones de clase I provocan la ausencia de síntesis del producto génico. Las mutaciones de clase II causan un producto proteínico defectuoso que se destruye en los proteasomas. Las mutaciones de clase III producen una proteína que migra a la superficie celular pero está regulada anormalmente. Las mutaciones de clase IV provocan una conductancia defectuosa de los iones cloruros. Las mutaciones de clase V suelen ser mutaciones del activador o del empalme intrón-exón que reducen el número de transcritos de mRNA, permitiendo algunos productos proteínicos normales. Las mutaciones de clase IV conllevan un aumento de las tasas de recambio de los canales cloruros en la superficie celular.



una mutación de sentido erróneo) producen canales iónicos que sí migran a la membrana celular pero responden mal al AMP cíclico y, en consecuencia, no permanecen abiertos tanto como deberían. Por tanto, el fenotipo es más leve: los pacientes que presentan esta mutación tienen menos probabilidades de desarrollar insuficiencia pancreática. Los pacientes con otras mutaciones leves del *CFTR* (en general, de las clases IV y V) tienden a sufrir una enfermedad pulmonar menos grave y presentan tasas de mortalidad inferiores. Algunos varones con mutaciones leves del *CFTR* sólo muestran ausencia bilateral congénita de los conductos deferentes (CBAVD, del inglés *congenital bilateral absence of the vas deferens*) pero poca o ninguna enfermedad pulmonar gastrointestinal. La correlación entre genotipo y fenotipo está lejos de ser perfecta; sin embargo, esto indica que los loci modificadores y los factores ambientales también deben de influir en la expresión de la enfermedad (v. el texto). En general existe una correlación razonablemente buena entre el genotipo y la función pancreática y una relación más variable entre el genotipo y la función pulmonar.

\*Convencionalmente, los símbolos de los genes, como el *CFTR*, se ponen en cursiva, y los símbolos de los productos proteínicos, no.

Este ejemplo muestra que el fenotipo es el resultado de la interacción del genotipo y los factores ambientales. Hay que hacer hincapié en que el «ambiente» puede incluir el ambiente genético (esto es, los genes en otros loci cuyos productos pueden interactuar con un gen específico o su producto).

El fenotipo, que es físicamente observable, tiene su origen en la interacción del genotipo y el ambiente.

### Estructura genealógica básica

La **genealogía** es uno de los instrumentos que más se utilizan en genética médica. Ilustra las relaciones entre los miembros de la familia y revela quiénes están afectados o no por una enfermedad genética. Normalmente, una flecha señala el **probando**, la primera persona en la que se diagnostica la enfermedad en la genealogía. A veces el probando se denomina también **caso inicial**, **caso índice** o **propósito** (propósito si es mujer). En la figura 4-1 se describen los caracteres de la notación genealógica.

Cuando se habla de familiares, solemos referirnos a los grados de relación. Los familiares de primer grado son los que están relacionados a nivel de progenitor-hijo o hermano. Los familiares de segundo grado son los que están separados por una generación (esto es, abuelos y nietos, tíos y sobrinos). Siguiendo esta lógica, los familiares de tercer grado incluirían, por ejemplo, los primos hermanos, los bisnietos, etc.

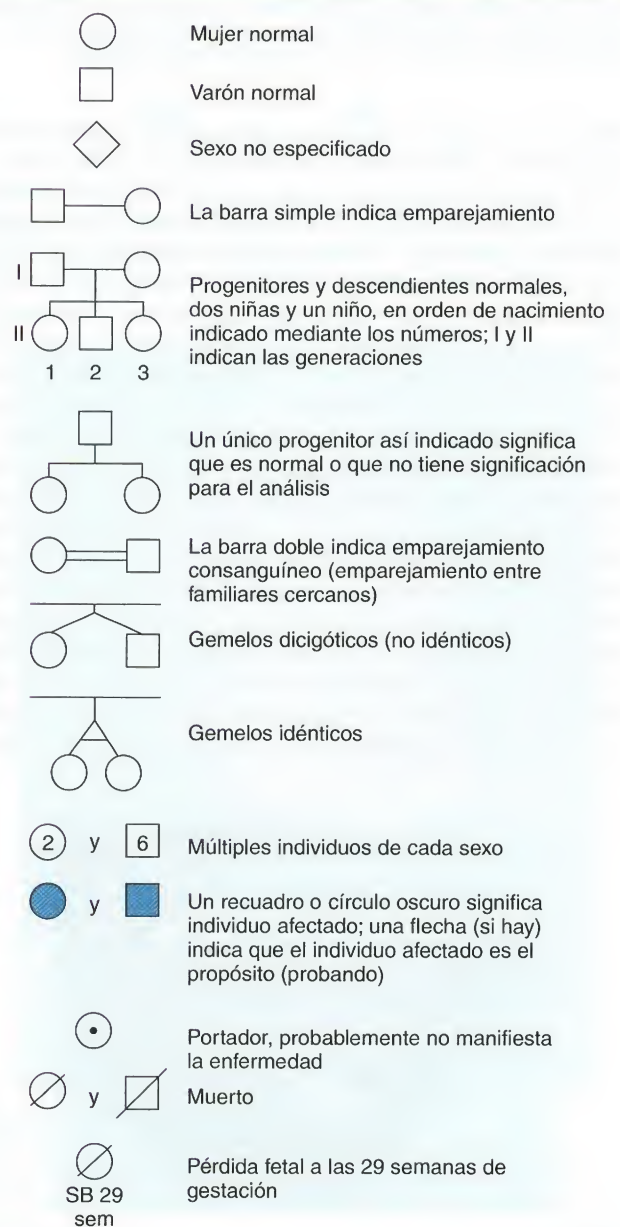
## HERENCIA AUTOSÓMICA DOMINANTE

### Características de la herencia autosómica dominante

Las enfermedades autosómicas dominantes están presentes en 1 de cada 200 individuos aproximadamente (v. tabla 1-3, cap. 1). Sin embargo, individualmente las enfermedades autosómicas dominantes son bastante infrecuentes en las poblaciones y las más habituales presentan frecuencias génicas en torno a 0,001. Por esta razón son raros los emparejamientos entre dos individuos afectados por la misma enfermedad autosómica dominante. La mayoría de las veces la descendencia afectada se produce por la unión de un progenitor no afectado con un heterocigoto afectado. El **cuadro de Punnett** de la figura 4-2 ilustra este tipo de emparejamientos. El progenitor afectado puede transmitir un gen de la enfermedad o un gen normal a sus hijos. Cada suceso tiene una probabilidad de 0,5. Así, de

La capacidad de identificar las mutaciones del *CFTR* ha llevado a la realización de estudios de personas que tienen una (heterocigotos) o dos (homocigotos) mutaciones del *CFTR*, pero que no sufren fibrosis quística. Presentan un mayor riesgo de varios trastornos patológicos, incluyendo CBAVD, bronquiectasia (dilatación crónica de los bronquios y producción anormal de mucosidad) y pancreatitis (inflamación pancreática).

Con una mejor comprensión de la fisiopatología de la FQ, la identificación del *CFTR* ha abierto la puerta a nuevos tratamientos para esta enfermedad. Un ejemplo es la administración de fármacos, como la gentamicina, que hacen que los ribosomas lean los codones finalizadores prematuros que representan aproximadamente el 7% de las mutaciones del *CFTR*. Otros fármacos pueden aumentar la actividad de los canales cloruros en los pacientes con mutaciones de clase III o IV. La terapia génica, en la que el gen *CFTR* normal se inserta en vectores virales u otros y luego se introduce en las vías respiratorias del paciente (v. cap. 13), también se está investigando activamente. No obstante, esta estrategia ha tenido dificultades porque los vectores virales a menudo inducen una respuesta inmunitaria inflamatoria.



**FIGURA 4-1**  
Notación genealógica básica. Se hallarán más detalles en Bennett et al. *J Genet Counsel.* 2008;17:424-33.



		Progenitor no afectado	
		a	a
Progenitor afectado	A	Aa	Aa
	a	aa	aa

FIGURA 4-2

Cuadro de Punnett que ilustra el emparejamiento de un individuo no afectado ( $aa$ ) con un individuo que es heterocigótico para un gen de enfermedad autosómica dominante ( $Aa$ ). Los genotipos de los hijos afectados están sombreados.

media, la mitad de los hijos serán heterocigotos y expresarán la enfermedad y la otra mitad serán homocigotos no afectados.

La polidactilia postaxial, la presencia de un dedo adicional al lado del meñique (fig. 4-3), puede heredarse como rasgo autosómico dominante. Utilizaremos  $A$  como símbolo del alelo de la polidactilia y  $a$  como símbolo del alelo normal. En la figura 4-4 se da una genealogía idealizada de esta enfermedad. Esta genealogía ilustra varias características importantes de la herencia autosómica dominante. En primer lugar, los dos sexos muestran el rasgo aproximadamente en la misma proporción, y hombres y mujeres tienen la misma probabilidad de transmitirlo a sus hijos. Esto se debe a que la polidactilia postaxial es una enfermedad autosómica (en oposición a las enfermedades por mutación del cromosoma X, en las que normalmente estas proporciones son diferentes). En segundo lugar, no se saltan generaciones: si un individuo tiene polidactilia, también debe tenerla un progenitor. Esto lleva a un patrón de transmisión vertical, en el cual habitualmente el fenotipo de la enfermedad se observa en una generación tras otra. Además, si ninguno de los progenitores tiene el rasgo, tampoco lo tendrá ninguno de los hijos. En tercer lugar, se observa una transmisión pa-



FIGURA 4-3

Polidactilia postaxial. Hay un dedo adicional al lado del meñique.

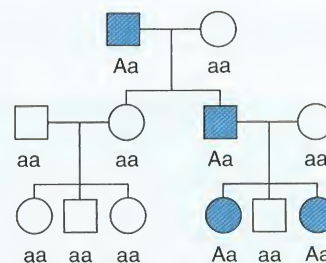


FIGURA 4-4

Genealogía que ilustra el patrón de herencia de la polidactilia postaxial, un trastorno autosómico dominante. Los individuos afectados se muestran sombreados.

ternofilial del gen de la enfermedad. Aunque la transmisión paternofilial no es necesaria para establecer una herencia autosómica dominante, su presencia en una genealogía descarta otros modos de herencia (especialmente la herencia ligada al cromosoma X; v. cap. 5). Por último, como hemos visto antes, un heterocigoto afectado transmite el rasgo a la mitad de sus hijos aproximadamente. No obstante, dado que la transmisión de gametos, como tirar una moneda, está sujeta a fluctuaciones aleatorias, es posible que hereden el rasgo todos o ninguno de los hijos de un progenitor afectado. Cuando se estudian grandes cantidades de emparejamientos de este tipo, la proporción de hijos afectados está cerca de  $1/2$ .

**La herencia autosómica dominante se caracteriza por la transmisión vertical del fenotipo de la enfermedad, la ausencia de salto de generaciones y una cifra aproximadamente equivalente de hombres y mujeres afectados. Puede observarse transmisión paternofilial.**

### Riesgos de recurrencia

A menudo los progenitores con riesgo de tener hijos con una enfermedad genética están preocupados por la cuestión. ¿Qué probabilidades hay de que nuestros futuros hijos tengan la enfermedad? La probabilidad de que un hijo individual esté afectado por la enfermedad en cuestión se denomina **riesgo de recurrencia**. Si un progenitor está afectado por una enfermedad autosómica dominante (heterocigoto) y el otro es normal, el riesgo de recurrencia de cada hijo es de  $1/2$ . Es importante tener en cuenta que cada nacimiento es un suceso independiente, como en los ejemplos de las monedas. Así, aun cuando los padres ya hayan tenido un hijo con la enfermedad, el riesgo de recurrencia sigue siendo  $1/2$ . Aunque hayan tenido varios hijos, todos afectados (o no afectados) por la enfermedad, la ley de la independencia dice que la probabilidad de que su siguiente hijo tenga la enfermedad es de  $1/2$ . A pesar de que parece intuitivamente obvio, se trata de un concepto que la población no especialista suele comprender mal. Otros aspectos de la comunicación de los riesgos a las familias se comentan en el capítulo 15.

**El riesgo de recurrencia de un trastorno autosómico dominante es del 50%. Debido a la independencia, este riesgo permanece constante independientemente del número de niños afectados o no afectados que hayan nacido.**



### HERENCIA AUTOSÓMICA RECESIVA

Al igual que las enfermedades autosómicas dominantes, las enfermedades autosómicas recesivas son relativamente raras en las poblaciones. Como se ha demostrado antes, los portadores heterocigóticos de alelos de enfermedad recesiva son mucho más frecuentes que los homocigotos afectados. En consecuencia, ambos progenitores de individuos afectados por enfermedades autosómicas recesivas son portadores heterocigóticos. Tal como demuestra el cuadro de Punnett de la figura 4-5, una cuarta parte de los hijos de dos heterocigotos serán homocigotos no afectados, la mitad serán portadores heterocigóticos sin afectación fenotípica y una cuarta parte serán homocigotos afectados por la enfermedad (de media).

### Características de la herencia autosómica recesiva

La figura 4-6 es una genealogía que muestra el patrón de herencia de una forma autosómica recesiva de albinismo originada por mutaciones del gen que codifica la tirosinasa, una enzima metabolizadora de la tirosina\*. La deficiencia de tirosinasa resultante bloquea la vía metabólica que en condiciones normales lleva a la síntesis del pigmento de la melanina. En consecuencia, la persona afectada tiene una cantidad muy pequeña de pigmento en la piel, el cabello y los ojos (fig. 4-7). Dado que la melanina también es necesaria para el desarrollo normal de las fibras ópticas, los albinos también pueden padecer nistagmo (movimiento ocular incontrolado rápido), estrabismo (desviación del ojo respecto a su eje normal) y agudeza visual reducida. La genealogía demuestra la mayoría de los criterios importantes para distinguir la herencia autosómica recesiva (tabla 4-1). Para empezar, la diferencia de las enfermedades autosómicas dominantes, en las que el fenotipo de la enfermedad está presente en una generación tras otra,

		Progenitor portador	
		A	a
Progenitor portador	A	AA	Aa
	a	Aa	aa

FIGURA 4-5

Cuadro de Punnett que ilustra el emparejamiento de dos portadores heterocigóticos de un gen autosómico recesivo. El genotipo de los hijos afectados está sombreado.

\*Esta forma de albinismo, denominada albinismo oculocutáneo *tirosinasa negativo* (OCA1), se distingue de una segunda forma, más leve, denominada albinismo oculocutáneo *tirosinasa positivo* (OCA2). Normalmente el OCA2 está causado por mutaciones de un gen del cromosoma 15 (el gen «P»), cuyo producto proteínico se cree que está implicado en el transporte y el procesamiento de la tirosinasa.

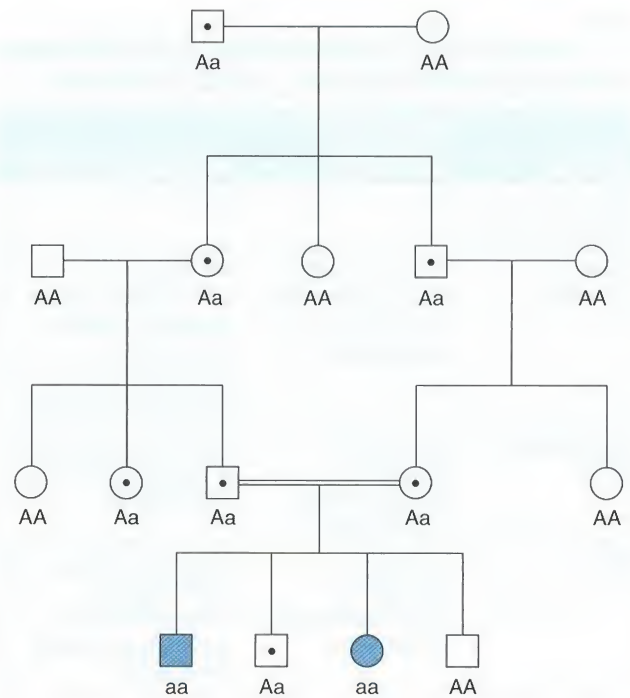


FIGURA 4-6

Genealogía que muestra el patrón de herencia del albinismo tirosinasa negativo, una enfermedad autosómica recesiva. La consanguinidad se indica con una línea doble entre los progenitores de los individuos afectados.



FIGURA 4-7

Mujer africana con albinismo oculocutáneo, donde se observa la falta de pigmentación en el cabello y la cara. Aparta los ojos de la cámara porque sus ojos son más sensibles a la luz que los de las personas con retinas con pigmentación normal.

(Por cortesía del Dr. Phil Fischer, Mayo Clinic.)



TABLA 4-1

Comparación de los principales atributos de los patrones de herencia autosómico dominante y autosómico recesiva

Atributo	Autosómico dominante	Autosómico recesiva
Riesgo de recurrencia habitual	50%	25%
Patrón de transmisión	Vertical; el fenotipo de la enfermedad está presente generación tras generación	El fenotipo de la enfermedad puede estar presente en múltiples hermanos, pero normalmente no en las generaciones anteriores
Proporción por sexos	Igual número de varones y mujeres afectados (normalmente)	Igual número de varones y mujeres afectados (normalmente)
Otros	Es posible la transmisión paternofilial del gen de la enfermedad	A veces se observa consanguinidad, especialmente para enfermedades recesivas infrecuentes

normalmente las enfermedades autosómicas recesivas están presentes en uno o más hijos, pero no en las generaciones anteriores. Además, como en la herencia autosómica dominante, los hombres y las mujeres están afectados en la misma proporción. Por otro lado, de media, una cuarta parte de los hijos de dos portadores heterocigóticos estarán afectados por el trastorno. Por último, la consanguinidad está presente con mayor frecuencia en las genealogías con enfermedades autosómicas recesivas que en las que implican otros tipos de herencia (v. fig. 4-6). El término de consanguinidad (latín, «con sangre») alude al emparejamiento de personas emparentadas. En ocasiones es un factor que contribuye a la aparición de enfermedades recesivas, ya que las personas emparentadas tienen más probabilidades de tener las mismas mutaciones causantes de enfermedad. La consanguinidad se analiza con mayor detalle en un punto posterior de este capítulo.

La herencia autosómica recesiva se caracteriza por el agrupamiento del fenotipo de la enfermedad en los hijos, aunque normalmente éste no se observa en los padres u otros ancestros. Habitualmente hay el mismo número de hombres y mujeres afectados y puede haber consanguinidad.

#### Riesgos de recurrencia

Como se ha dicho anteriormente, el emparejamiento más frecuente en la enfermedad recesiva es el de dos progenitores portadores heterocigóticos. Esto es reflejo de la relativa frecuencia de los portadores heterocigóticos y del hecho de que muchas enfermedades autosómicas recesivas son graves y los individuos afectados tienen menos probabilidades de procrear.

El cuadro de Punnett de la figura 4-5 demuestra que una cuarta parte de los hijos de este emparejamiento serán homocigóticos para el gen de la enfermedad y por tanto estarán afectados. Así, el riesgo de recidiva para los hijos de progeni-

tores afectados es del 25%. Como antes, se trata de un promedio. Las fluctuaciones son probables en cualquier familia determinada, pero el estudio de un gran número de familias arrojaría una cifra próxima a esta fracción.

En ocasiones, un portador de un alelo causante de enfermedad se empareja con una persona homocigótica para este alelo. En este caso, aproximadamente la mitad de sus hijos estarán afectados y la otra mitad serán portadores heterocigóticos. El riesgo de recurrencia es del 50%. Dado que este patrón de herencia imita el de los rasgos autosómicos dominantes, a veces se le denomina herencia **cuasidominante**. En los estudios de genealogías extendidas en los que se observan emparejamientos de portadores es posible distinguir la herencia cuasidominante de la verdadera herencia dominante.

Cuando se emparejan dos personas afectadas por una enfermedad recesiva, también estarán afectados todos sus hijos. Esta observación ayuda a distinguir la herencia recesiva de la dominante, porque dos progenitores afectados por una enfermedad dominante son casi siempre heterocigotos. Así, de media la cuarta parte de sus hijos no estarán afectados.

Normalmente el riesgo de recurrencia de las enfermedades autosómicas recesivas es del 25%. La herencia cuasidominante, con un riesgo de recurrencia del 50%, se da cuando un homocigoto afectado se empareja con un heterocigoto.

#### «Dominante» frente a «recesivo»: algunas precauciones

En la sección anterior los trastornos dominantes y recesivos se han tratado como si pertenecieran a categorías rígidas. No obstante, estas distinciones pierden rigidez a medida que aumenta nuestro conocimiento de las enfermedades. Muchas (probablemente la mayoría) de las enfermedades consideradas dominantes en realidad son más graves en los homocigotos afectados que en los heterocigotos. Ejemplo de ello es la acondroplasia, un trastorno autosómico dominante en el cual los heterocigotos tienen una estatura reducida (fig. 4-8). Los heterocigotos disfrutan de una vida de una duración casi normal: se calcula que sólo es 10 años inferior a la media. Los homocigotos afectados presentan una afectación mucho más grave y normalmente mueren en la primera infancia por insuficiencia respiratoria (en el cap. 10 se hallará un comentario sobre la acondroplasia).

Aunque los portadores heterocigóticos de genes de enfermedad recesiva son clínicamente normales, a menudo los genes recesivos pueden detectarse en los heterocigotos porque provocan, por ejemplo, valores reducidos de actividad enzimática. Normalmente, ésta es la base para las pruebas de detección de portadores bioquímicos (v. cap. 13). Una manera útil y válida de distinguir los trastornos dominantes y recesivos es que en la mayoría de los trastornos dominantes los heterocigotos están clínicamente afectados, mientras que en los trastornos recesivos en su mayor parte no están clínicamente afectados.

Aunque la distinción entre enfermedades dominantes y recesivas no es rígida, un alelo de enfermedad dominante producirá enfermedad en un heterocigoto, y no así un alelo de enfermedad recesiva.





**FIGURA 4-8**

Acondroplasia. Esta niña tiene las extremidades cortas en relación con la longitud del tronco. También presenta frente prominente, raíz nasal baja y pliegues cutáneos redundantes en brazos y piernas.

También hay que tener en cuenta que una enfermedad puede heredarse de manera autosómica dominante en algunos casos y de manera autosómica recesiva en otros. La deficiencia de hormona del crecimiento aislada (IGHD, del inglés *familial isolated growth hormone deficiency*) familiar, otro trastorno que causa estatura reducida, es una enfermedad de este tipo. La secuenciación del DNA de un gen de la hormona del crecimiento hipofisaria en el cromosoma 17 (*GH1*) ha revelado varias mutaciones diferentes que pueden producir IGHG. La IGHG recesiva puede estar causada por mutaciones finalizadoras, del marco de lectura o del sitio de empalme con un efecto de pérdida de función (no se sintetiza un producto proteínico maduro). Dado que tienen una copia normal del *GH1*, los heterocigotos siguen produciendo la mitad de la cantidad normal de hormona del crecimiento, insuficiente para alcanzar una estatura normal. Los homocigotos para estas mutaciones no producen nada de *GH1* y presentan una estatura reducida.

¿Cómo puede una mutación en este locus producir herencia dominante? En una forma de IGHG de herencia dominante, una mutación del sitio de empalme elimina el tercer exón del gen *GH1*, lo que produce una proteína que migra a los gránulos secretorios. Allí, el producto *GH1* anormal codificado por el cromosoma mutado interactúa con el producto normal codificado por el cromosoma normal. Las moléculas anormales, que actúan como negativas dominantes (v. cap. 3), desactivan las moléculas de hormona del crecimiento normal, con el resultado de una producción muy reducida de producto *GH1* y, por tanto, estatura reducida.

Otro ejemplo es la  $\beta$ -talasemia, un trastorno descrito en el capítulo 3. Aunque la gran mayoría de casos de  $\beta$ -talasemia se deben a mutaciones autosómicas recesivas, una pequeña fracción se hereda de manera autosómica dominante. Algunos de ellos están causados por mutaciones finalizadoras o del marco de lectura que terminan la traducción en el exón 3 o en exones posteriores. El RNA mensajero resultante (mRNA) migra al citoplasma y produce cadenas de  $\beta$ -globina inestables. En los heterocigotos, estas cadenas anormales ejercen un efecto negativo dominante en las cadenas de  $\beta$ -globina normales producidas por el alelo normal (v. cap. 3). En cambio, las mutaciones del marco de lectura o finalizadoras que provocan la terminación de la traducción en los exones 1 o 2 del gen producen una cantidad muy pequeña de mRNA anormal en el citoplasma y el producto del alelo normal permanece intacto. De ahí que el heterocigoto no esté afectado.

Estos ejemplos ilustran algunas de las complejidades que implica la aplicación de los términos «dominante» y «recesivo». También muestran cómo el análisis molecular de un gen puede ayudar a explicar importantes rasgos de una enfermedad.

**En algunos casos, una enfermedad puede heredarse de manera autosómica dominante o autosómica recesiva, según la naturaleza de la mutación que altera el producto génico.**

Por último, debe tenerse en cuenta que los términos dominante y recesivo, estrictamente hablando, se aplican a los rasgos, no a los genes. Para ver por qué, consideremos la mutación de la anemia drepanocítica, descrita en el capítulo 3. Los homocigotos para esta mutación desarrollan drepanocitosis. Los heterocigotos, de quienes se dicen que tienen el *rasgo* de la anemia drepanocítica, suelen ser clínicamente normales. No obstante, un heterocigoto presenta un mayor riesgo de infartos esplénicos a gran altitud. Entonces, ¿es el gen mutante dominante o recesivo? Es evidente que tiene mucho más sentido decir que la *enfermedad* de la drepanocitosis es recesiva y el *rasgo* de la anemia drepanocítica es dominante. Sin embargo, es habitual (y a veces cómodo) aplicar los términos dominante y recesivo a los genes.

### FACTORES QUE AFECTAN A LA EXPRESIÓN DE LOS GENES CAUSANTES DE ENFERMEDAD

Los patrones de herencia descritos previamente para trastornos como la polidactilia postaxial, la fibrosis quística y el albinismo son bastante sencillos. No obstante, la mayoría de las enfermedades genéticas varían en el grado de expresión y a veces una persona tiene un genotipo causante de enfermedad que nunca se manifiesta en el fenotipo. En ocasiones se observan enfermedades genéticas sin antecedentes familiares previos. A continuación se describen estos fenómenos, así como los factores responsables de los mismos.

#### Mutación nueva

Si un niño nace con una enfermedad genética que no ha aparecido previamente en la familia, es posible que la enfermedad sea el producto de una **mutación nueva** (o de *novo*). Esto significa que el gen transmitido por uno de sus progenitores sufrió una alteración en la secuencia del DNA, que provocó una mutación de un alelo normal a un alelo causante de



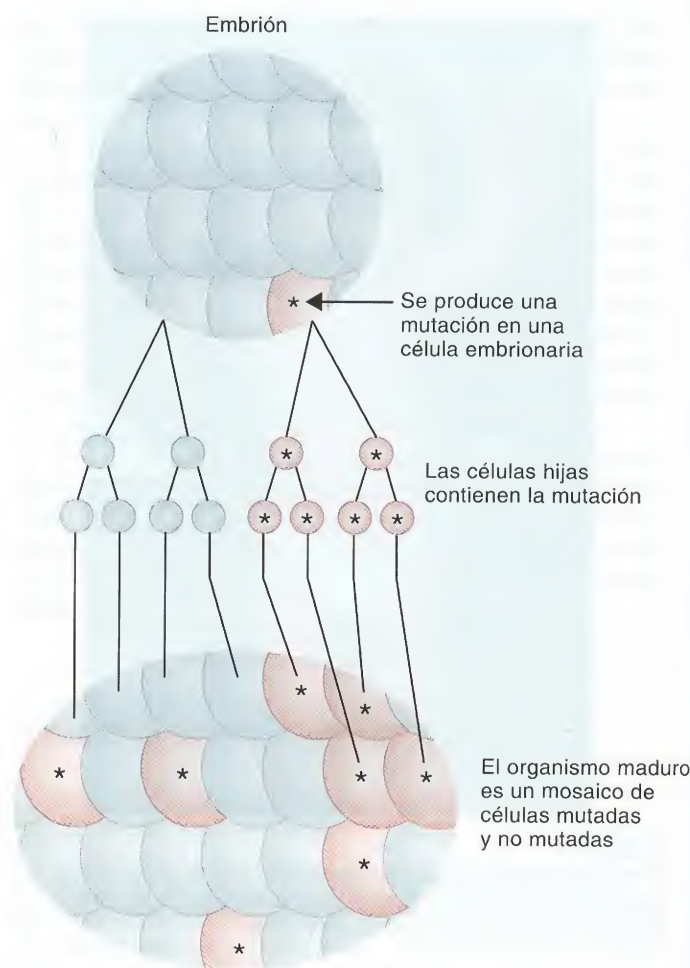
enfermedad. Los alelos en este locus en las otras células embrionarias del progenitor seguirían siendo normales. En este caso, el riesgo de recurrencia de los hijos posteriores de los mismos padres no sería superior al de la población general. Sin embargo, los hijos del niño afectado podrían tener un riesgo sustancialmente elevado (p. ej., de un 50% para una enfermedad autosómica dominante). Una gran parte de los casos observados de muchas enfermedades autosómicas dominantes son consecuencia de mutaciones nuevas. Por ejemplo, se calcula que 7/8 casos de acondroplasia están causados por mutaciones nuevas y que sólo 1/8 son heredados de un progenitor afectado. Esto se debe principalmente a que la enfermedad tiende a limitar el potencial reproductivo. Para realizar estimaciones exactas del riesgo, es imprescindible saber si la enfermedad de un paciente se debe a una mutación heredada o a una mutación nueva. Esto sólo es posible si se han obtenido unos antecedentes familiares adecuados.

**Las mutaciones nuevas son una causa frecuente de aparición de enfermedad genética en una persona sin antecedentes familiares del trastorno. El riesgo de recurrencia es muy bajo para los hermanos de la persona afectada, pero el de sus hijos puede ser sustancialmente elevado.**

### Mosaicismo de línea germinal

En ocasiones, dos o más hijos presentan una enfermedad autosómica dominante o ligada al cromosoma X sin que hayan antecedentes familiares de la enfermedad. Dado que la mutación es un suceso infrecuente, resulta improbable que se deba a múltiples mutaciones nuevas en la misma familia. El mecanismo probablemente responsable se denomina **mosaicismo de línea germinal** (mosaicismo describe la presencia de más de una línea celular genéticamente distinta en el cuerpo). Durante el desarrollo embrionario de uno de los progenitores, se produjo una mutación que afectó a la totalidad o a parte de las células de la línea germinal, pero a pocas o ninguna de las células somáticas del embrión (fig. 4-9). De este modo, el progenitor tiene la mutación en la línea germinal, pero no expresa la enfermedad porque la mutación está ausente en otras células del cuerpo. Como resultado, el progenitor puede transmitir la mutación a numerosos hijos. Aunque se trata de un fenómeno relativamente raro, cuando se da puede tener efectos significativos en los riesgos de recurrencia.

El mosaicismo de línea germinal se ha estudiado extensamente en la forma perinatal mortal de la osteogénesis imperfecta (OI de tipo II; v. cap. 2), que está causada por mutaciones en los genes del procolágeno de tipo 1. El hecho de que progenitores no afectados a veces tengan múltiples hijos afectados por esta enfermedad llevó a concluir que la OI de tipo II era un rasgo autosómico recesivo. Esto fue cuestionado por estudios en los que se utilizó el procedimiento de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para amplificar DNA del esperma del padre de dos hijos de OI de tipo II. Este DNA se comparó con DNA extraído de sus células somáticas (fibroblastos cutáneos). Aunque en el DNA de los fibroblastos no se detectaron mutaciones del procolágeno, éstas estaban presentes aproximadamente en una de cada ocho células de esperma.



**FIGURA 4-9**

Se produce una mutación en una célula del embrión en desarrollo. Todos los descendientes de esta célula presentan la misma mutación, lo cual produce mosaicismo. Si la primera célula mutada forma parte del linaje de la línea germinal, se da un mosaicismo de línea germinal.

Esto demostró directamente la presencia de mosaicismo de línea germinal en este hombre. Aunque el mosaicismo de línea germinal se ha demostrado para la OI de tipo II, se cree que la mayoría de los casos no heredados (aproximadamente el 95%) están causados por mutaciones nuevas. Además, se han documentado casos de verdadera herencia autosómica recesiva, así como dos genes distintos que pueden causar OI autosómica recesiva de manera independiente.

Otras enfermedades en las cuales se ha observado mosaicismo de línea germinal son la acondroplasia, la neurofibromatosis de tipo 1, la distrofia muscular de Duchenne y la hemofilia A (las dos últimas se describen en el cap. 5). Se ha estimado que el mosaicismo de línea germinal representa hasta el 15% de los casos de distrofia muscular de Duchenne y el 20% de los casos de hemofilia A en los que no hay antecedentes familiares previos.

**El mosaicismo de línea germinal se da cuando la totalidad o parte de la línea germinal de un progenitor está afectada por una mutación patológica pero no así las células somáticas. Eleva el riesgo de recurrencia de los hijos del progenitor mosaico.**



### Penetrancia reducida

Otra característica importante de muchas enfermedades genéticas es una **penetrancia reducida** (o incompleta). Una persona con un genotipo causante de enfermedad podría no mostrar el fenotipo de la enfermedad en absoluto, a pesar de que puede transmitir la mutación causante de enfermedad a la generación siguiente. El retinoblastoma, un tumor ocular maligno (comentario clínico 4-2), es un buen ejemplo de trastorno autosómico dominante en el que se observa penetrancia reducida. El patrón de transmisión de este trastorno se ilustra en la figura 4-10. Es-

tudios gencalógicos han puesto de manifiesto que en torno al 10% de los **portadores obligados** de una mutación causante de retinoblastoma (esto es, que tiene un progenitor afectado e hijos afectados y, por tanto, deben ser portadores de la mutación) no presentan la enfermedad. Se dice entonces que la penetrancia del genotipo causante de la enfermedad es del 90%. Normalmente las tasas de penetrancia se calculan examinando un gran número de familias y determinando el porcentaje de los portadores obligados (u homocigotos obligados, en el caso de los trastornos recesivos) que desarrollan el fenotipo de la enfermedad.



### COMENTARIO CLÍNICO 4-2 Retinoblastoma

El retinoblastoma es el tumor ocular más frecuente en la infancia y afecta aproximadamente a 1 de cada 20.000 niños. Normalmente se inicia entre 3 meses después de la concepción y 4 años de edad, época durante la cual las células retinianas se dividen y proliferan activamente. Casi siempre se presenta clínicamente hacia los 5 años de edad.

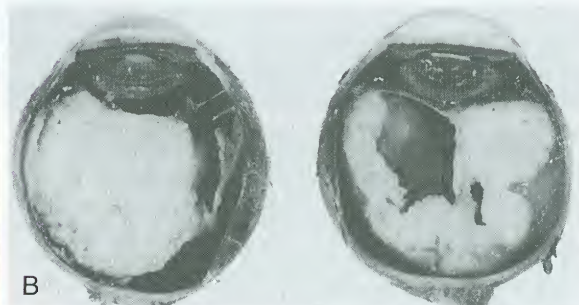
Aproximadamente el 60% de los casos de retinoblastoma están causados por mutaciones somáticas que se producen en las primeras fases del desarrollo y, por tanto, no se transmiten a los hijos del individuo afectado. El 40% restante están causados por mutaciones heredadas. En torno a 3/4 partes de ellos (30% de los casos totales) son consecuencia de mutaciones nuevas, en la mayoría de los casos transmitidas por el padre. El otro 1/4 de los casos heredados (10% del total) están heredados de un progenitor portador de una mutación causante de retinoblastoma en todas sus células. Aproximadamente el 10% de quienes han heredado una mutación causante de la enfermedad nunca desarrollan un tumor (penetrancia reducida).

El análisis de las alteraciones del DNA en el gen causante de la enfermedad, *RB1*, y sus proximidades explicaron al fin el mecanismo responsable de su penetrancia reducida. En resumen, un individuo que ha heredado una mutación de *RB1* causante de la enfermedad es portador de la mutación en todas las células de su cuerpo. Sin embargo, esto no basta para causar la formación de un tumor (si así fuera, cada célula del cuerpo daría origen a un tumor). En cualquier célula, la presencia de un alelo de *RB1* normal es suficiente para evitar la formación de un tumor. Para iniciar un tumor en una célula retiniana en desarrollo, debe producirse un segundo suceso somático que invalide el otro alelo normal de *RB1* (este proceso en dos impactos se describe en mayor detalle en el cap. 11). El segundo suceso, que puede considerarse una mutación somática, tiene una probabilidad relativamente baja de ocurrir en cualquier célula determinada. No obstante, hay al menos un millón de células retinianas en el feto en desarrollo, y cada una de ellas representa un posible objetivo para el suceso. En general, un individuo que ha heredado una mutación causante de enfermedad experimentará una segunda mutación somática en varias células retinianas diferentes, lo que originará varios tumores. Así, el retinoblastoma heredado suele ser multifocal (consistente en varios focos tumorales) y bilateral (afecta a los dos ojos). Dado que los segundos impactos son sucesos aleato-

rios, una pequeña fracción de las personas que heredan el alelo de la enfermedad nunca experimentan un segundo suceso en ninguna célula retiniana y no desarrollan retinoblastoma. De este modo, el requisito de un segundo suceso explica la penetrancia reducida observada en este trastorno.

El gen del retinoblastoma, *RB1*, codifica un producto proteínico, pRb, que se ha estudiado extensamente. Una de las funciones principales del pRb, cuando está hipofosforilado, es unirse a los miembros de la familia E2F de factores de transcripción nuclear e inactivarlos. La célula necesita E2F activos para pasar de la fase G1 a la fase S de la mitosis. Al inactivar los E2F, el pRb frena el ciclo celular. Cuando es necesaria la división celular, el pRb es fosforilado por complejos de cinasa dependientes de ciclina (v. cap. 2). En consecuencia, el pRb libera y activa E2F. Una mutación de pérdida de función del pRb puede causar una pérdida permanente de la capacidad de unión a E2F. La célula, que ha perdido el freno, sufrirá mitosis repetidas e incontroladas, lo cual puede provocar un tumor. Debido a su efecto controlador en el ciclo celular, el gen *Rb* pertenece a una clase de genes conocidos como inhibidores tumorales (v. cap. 11).

Si no se tratan, los retinoblastomas pueden alcanzar un tamaño considerable y metastatizar en el sistema nervioso central u otros sistemas orgánicos. Por fortuna, normalmente estos tumores son detectados y tratados antes. Si se halla lo bastante pronto con una exploración oftalmológica, es posible tratar el tumor con éxito mediante crioterapia (congelación) o fotocoagulación por láser. En casos más avanzados puede ser necesario tratar con radioterapia, quimioterapia o enucleación (extirpación) del ojo. En la actualidad, la tasa de supervivencia a 5 años de los pacientes con retinoblastoma en Estados Unidos es de casi el 95%. Puesto que las personas con retinoblastoma familiar han heredado una mutación de *RB1* en todas las células del cuerpo, también son susceptibles a otros tipos de cáncer en etapas posteriores de la vida. En particular, aproximadamente el 15% de quienes heredan la mutación desarrollan posteriormente osteosarcomas (tumores óseos malignos). Otros segundos cánceres frecuentes son sarcomas de las partes blandas y melanomas cutáneos. Por tanto, un control atento para localizar tumores posteriores y la evitación de agentes que pudieran producir una segunda mutación (p. ej., rayos X) constituyen aspectos importantes del manejo del paciente con retinoblastoma heredado.



A, En el ojo derecho de este individuo puede observarse un reflejo blanco (leucocoria) en la exploración oftalmoscópica. B, Retinoblastoma bilateral, que revela presencia de tejido neoplásico.

(De Rosai J. *Ackerman's Surgical Pathology*. 8.ª ed. St. Louis: Mosby; 1996.)



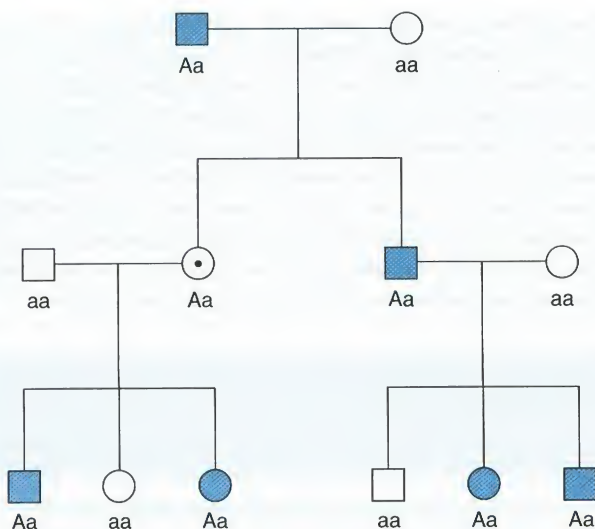


FIGURA 4-10

Genealogía que ilustra el patrón de herencia del retinoblastoma, un trastorno con penetrancia reducida. El portador obligado no afectado, señalado con un punto, tiene el mismo genotipo que los miembros de la genealogía afectados.

La penetrancia reducida describe la situación en la cual personas que tienen un genotipo causante de enfermedad no desarrollan el fenotipo de la enfermedad.

### Penetrancia dependiente de la edad

Aunque algunas enfermedades genéticas se expresan en el nacimiento o poco después, muchas otras no se hacen evidentes hasta bien entrada la etapa adulta. El retraso en la edad de inicio de una enfermedad genética se denomina **penetrancia dependiente de la edad**. Uno de los ejemplos más conocidos es la enfermedad de Huntington, un trastorno neurológico cuyos rasgos principales son demencia progresiva y movimientos cada vez más incontrolables de las extremidades (comentario clínico 4-3). El último rasgo se denomina *corea* (del término griego equivalente a «baile», *khoreia*), y la enfermedad se conoce a veces como corea de Huntington. Este trastorno autosómico dominante debe su nombre al Dr. Georgen Huntington, que describió la enfermedad por primera vez en 1872. Normalmente los síntomas no se observan hasta los 30 años de edad o después (fig. 4-11). Así, muchas veces quienes desarrollan la enfermedad tienen hijos antes de ser conscientes

### COMENTARIO CLÍNICO 4-3

#### Enfermedad de Huntington

La enfermedad de Huntington (EH) afecta aproximadamente a 1 de cada 20.000 personas de ascendencia europea. Es mucho menos frecuente en japoneses y africanos. Normalmente, el trastorno se manifiesta entre los 30 y los 50 años de edad, aunque se ha observado con apenas 1 año de edad y hasta los 80 años.

La EH se caracteriza por una pérdida progresiva del control motor, demencia y trastornos psiquiátricos. Hay una pérdida importante de neuronas en el cerebro, detectable mediante técnicas de diagnóstico por la imagen como la resonancia magnética (RM). La captación reducida de glucosa en el cerebro, un signo inicial del trastorno, puede detectarse con tomografía por emisión de positrones (PET). Aunque afecta a muchas partes del cerebro, la región con daños más evidentes es el cuerpo estriado. En algunos pacientes, la enfermedad provoca una pérdida del 25% o más del peso cerebral total.

La evolución clínica de la EH es prolongada. Normalmente, el intervalo entre el diagnóstico inicial y la muerte es de 15 a 20 años. Al igual que en muchos trastornos neurológicos, los pacientes con EH experimentan problemas de deglución; la neumonía por aspiración es la causa de muerte más común. Otras causas frecuentes de muerte son insuficiencia cardiopulmonar y hematoma subdural (debido a traumatismo craneal). La tasa de suicidio en pacientes con EH es de 5 a 10 mayor que en la población general. El tratamiento incluye fármacos como las benzodiazepinas para ayudar a controlar los movimientos coreicos. Las alteraciones afectivas, que están presentes casi en la mitad de los pacientes, se controlan a veces con antipsicóticos y antidepresivos tricíclicos. Aunque estos fármacos ayudan a controlar algunos de los síntomas de EH, en estos momentos no hay modo de alterar el resultado de la enfermedad.

La EH goza de la distinción de ser la primera enfermedad genética mapeada en un cromosoma específico mediante un marcador de RFLP, en 1983. La clonación y secuenciación posteriores del gen causante de la enfermedad revelaron que la mutación es una repetición expandida de CAG (v. cap. 3) situada en el exón 1. Entre el 90 y el 95% de los casos, la mutación se hereda de un progenitor afectado. El número de repeticiones normales oscila de 10 a 26. Las personas con entre 27 y 35 repeticiones no están afectadas, pero tienen más probabilidades de transmitir a sus hijos un número de repeticiones todavía mayor. La herencia de 36 copias o más de la repetición puede producir enfermedad, aunque se observa una penetrancia incompleta del fenotipo de la enfermedad en los individuos con un número



Dos secciones transversales del cerebro de un adulto con enfermedad de Huntington, que ilustran atrofia grave del caudado y ventrículos laterales hipertrofiados.

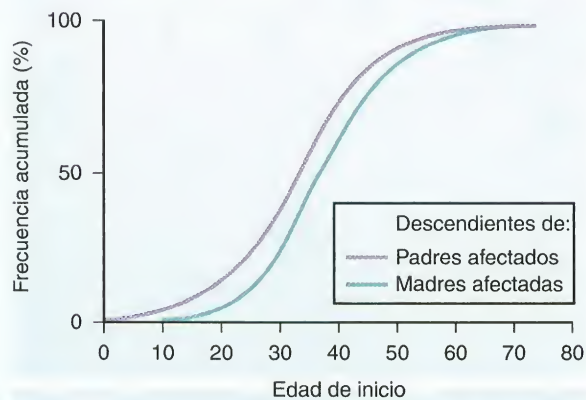
(Por cortesía del Dr. Thomas Bird, University of Washington.)



de repeticiones de entre 36 y 40. Como en muchos trastornos causados por la expansión de repeticiones de nucleótidos, un mayor número de repeticiones está correlacionado con una edad inferior en el inicio del trastorno. En torno a l 60-70% de la variación en la edad de inicio de la EH puede predecirse en función del número de repeticiones. Hay una tendencia a una mayor expansión de la repetición cuando el padre, y no la madre, transmite la mutación causante de enfermedad, lo que ayuda a explicar la diferencia en la edad de inicio para la enfermedad de transmisión materna y paterna observadas en la figura 4-11. En concreto, el 80% de los casos con inicio antes de los 20 años de edad (EH juvenil) se deben a la transmisión paterna; estos casos se caracterizan por expansiones de la repetición especialmente grandes. Todavía no se ha determinado por qué el grado de inestabilidad de la repetición en el gen de la EH es mayor en caso de transmisión paterna que de transmisión materna.

La clonación del gen de la EH permitió identificar rápidamente el producto génico, la huntingtina. Esta proteína interviene en el transporte de

vesículas en las vías secretoras celulares. Además, hay indicios de que la huntingtina es necesaria para la producción normal de factor neurotrófico derivado del cerebro. La expansión de la repetición CAG produce una serie prolongada de residuos de glutamina cerca del extremo amínico de la huntingtina. Aunque no está claro qué papel exacto desempeña el tracto de la glutamina expandido en la causalidad de la enfermedad, está correlacionado con una acumulación de agregados proteínicos tóxicos dentro y cerca de los núcleos neuronales. Se cree que estos agregados son tóxicos y están asociados a una muerte neuronal precoz. La EH destaca porque los homocigotos afectados parecen seguir una evolución clínica muy similar a la de los heterocigotos (a diferencia de la mayoría de los trastornos dominantes, en los cuales los homocigotos muestran una afectación más grave). Este atributo, junto con el hecho de que los modelos murinos con una copia del gen inactivada son perfectamente normales, respalda la hipótesis de que la mutación causa una ganancia de función perjudicial (v. cap. 3).



**FIGURA 4-11**

Distribución de la edad de inicio de la enfermedad de Huntington. La edad de inicio tiende a ser algo menor cuando el progenitor afectado es el padre.

(Datos provenientes de Conneally PM. *Huntington disease: Genetics and epidemiology. Am J Hum Genet.* 1984;36:520.)

de que son portadores del alelo causante de la misma. Si la enfermedad estuviera presente en el nacimiento, casi la totalidad de las personas afectadas morirían antes de llegar a la edad reproductiva y la frecuencia de la enfermedad en la población sería mucho menor. De este modo, el retraso de la edad de inicio de la enfermedad reduce la selección natural contra un alelo causante de enfermedad, aumentando su frecuencia en una población. La penetrancia dependiente de la edad puede

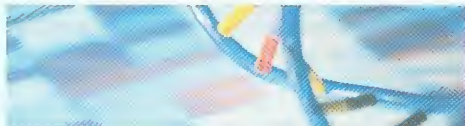
causar dificultades a la hora de deducir el modo de herencia de una enfermedad, porque impide determinar hasta una etapa posterior de la vida si una persona es portadora de una mutación causante de enfermedad.

Una persona con un progenitor con enfermedad de Huntington tiene el 50% de probabilidades de heredar el alelo de la enfermedad. Hasta hace poco, esta persona debía enfrentarse a una pregunta dolorosa: ¿debo tener hijos, sabiendo que hay una posibilidad del 50% de que tenga la mutación y se la pase a la mitad de mis hijos? Con la identificación de la mutación responsable de la enfermedad de Huntington, ahora es posible que las personas en riesgo sepan con un alto grado de seguridad si son portadores de un alelo causante de la enfermedad.

Como se ha mencionado antes, varias enfermedades genéticas importantes muestran una penetrancia dependiente de la edad. Entre ellas se incluyen la hemocromatosis, un trastorno recesivo del almacenamiento del hierro (v. cap. 7), la enfermedad de Alzheimer familiar (v. cap. 12) y muchos cánceres heredados, incluyendo el cáncer de mama autosómico dominante\*.

**La penetrancia dependiente de la edad se observa en muchas enfermedades genéticas. Complica la interpretación de los patrones de herencia en las familias.**

\*Estudios epidemiológicos indican que aproximadamente el 5% de los casos de cáncer en Estados Unidos están causados por genes heredados de manera autosómica dominante. En los capítulos 11 y 12 se hallarán más detalles al respecto.



#### COMENTARIO CLÍNICO 4-4

##### **Neurofibromatosis: una enfermedad con expresión altamente variable**

La neurofibromatosis de tipo 1 (NF1) es uno de los trastornos autosómicos dominantes más frecuentes, afectando aproximadamente a 1 de cada 3.000 individuos en todas las poblaciones. Ofrece un buen ejemplo de la expresión variable de las enfermedades genéticas. Algunos pacientes presentan sólo manchas de café con leche (en referencia al color de las manchas cutáneas hiperpigmentadas), nódulos de Lisch (tumores benignos en el iris) y algunos neurofibromas (tumores nerviosos periféricos no malignos). Con frecuencia estas personas ignoran que padecen el trastorno. Otros pacientes muestran una expresión mucho más grave del trastorno, incluyendo entre cientos

y miles de neurofibromas, neurofibromas plexiformes, gliomas de la vía óptica (tumores benignos del nervio óptico), dificultades de aprendizaje, hipertensión, escoliosis (curvatura lateral de la columna) y cánceres. Por fortuna, alrededor de dos terceras partes de los pacientes sólo presentan afectación cutánea leve. Aproximadamente el 10% desarrollan tumores malignos de las vainas de los nervios periféricos (MPNST, del inglés *malignant peripheral nerve sheath tumors*), que suelen tener su origen en neurofibromas plexiformes. La expresión puede variar de manera significativa dentro de la misma familia. Un progenitor con afectación leve puede tener un hijo con afectación grave.





## COMENTARIO CLÍNICO 4-4

**Neurofibromatosis: una enfermedad con expresión altamente variable (cont.)**

Se ha elaborado un conjunto estándar de criterios diagnósticos para la NF1. Deben cumplirse dos o más de las condiciones siguientes:

1. Seis o más manchas de café con leche de más de 5 mm de diámetro en los pacientes prepúberes y de más de 15 mm en los pacientes postpúberes.
2. Pecas en la región de las axilas o las ingles.
3. Dos o más neurofibromas de cualquier tipo o un neurofibroma plexiforme (esto es, un tumor extenso que aparece a lo largo de la vaina de un nervio grande).
4. Dos o más nódulos de Lisch.
5. Glioma óptico.
6. Lesiones óseas características, especialmente un esfenoides anormal o pseudoartrosis\* tibial.
7. Un familiar de primer grado con neurofibromatosis diagnosticada según los seis criterios previos.

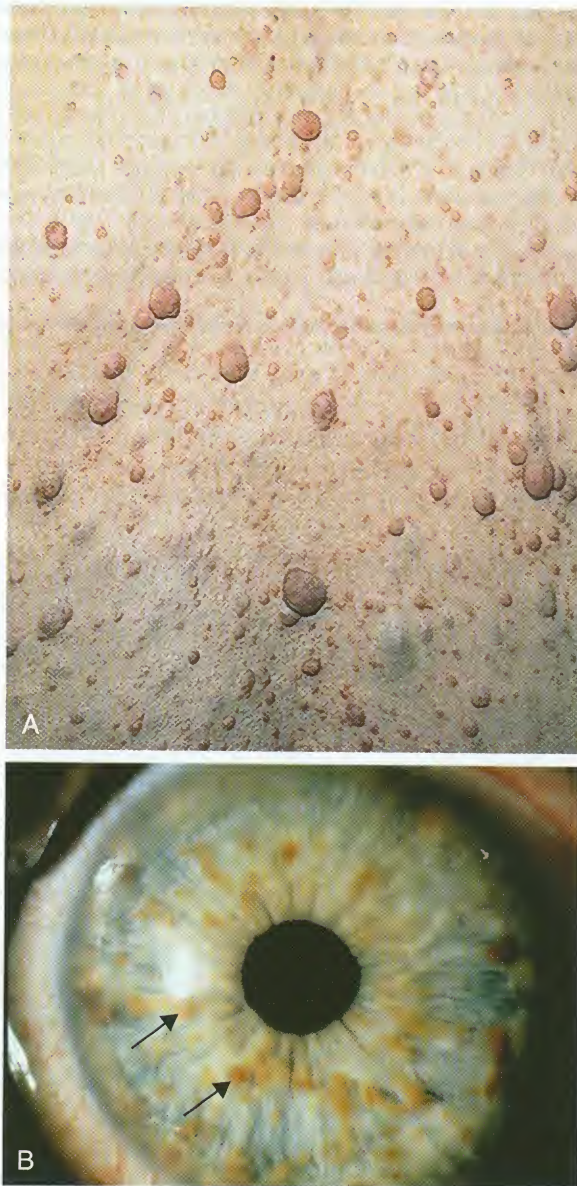
Aunque la NF1 tiene una expresión muy variable, la penetrancia de las mutaciones causantes de la enfermedad es de casi el 100%. El gen *NF1* muestra una de las tasas de mutación más elevadas que se conocen, en torno a 1 de cada 10.000 por generación. Aproximadamente el 50% de los pacientes con NF1 sufren el trastorno debido a mutaciones nuevas. El *NF1* es un gen grande, que abarca alrededor de 350 kb de DNA. Su gran tamaño, que supone un objetivo considerable para la mutación, podría ayudar a explicar la elevada tasa de mutación. El producto génico, la neurofibromina, actúa como inhibidor tumoral (en el cap. 11 se hallarán más detalles). Las mutaciones del *NF1* pueden detectarse aproximadamente en el 90% de los casos utilizando una combinación de métodos de detección, incluyendo secuenciación del DNA, análisis citogenético y análisis de productos anormales (truncados). Las personas con delección completa del gen *NF1* tienden a estar gravemente afectadas, con un gran número de neurofibromas y un mayor riesgo de desarrollar MPNST.

Una mutación del gen *NF1* que se produce durante el desarrollo embrionario sólo afectará a algunas células del individuo, produciendo mosaicismo somático. En este caso, las manifestaciones de la enfermedad pueden estar confinadas a una parte del cuerpo (neurofibromatosis segmentaria).

La neurofibromatosis de tipo 2 (NF2) es mucho más infrecuente que la NF1 y se caracteriza por schwannomas vestibulares (tumores que surgen en las células de Schwann y afectan al VIII par craneal) y, en ocasiones, manchas de café con leche. No obstante, los pacientes con NF2 no tienen verdaderos neurofibromas, por lo que el término de «neurofibromatosis de tipo 2» es inexacto. El gen *NF2*, que se mapeó en el cromosoma 22, codifica una proteína inhibidora tumoral denominada merlina o schwannomina.

Los casos leves de neurofibromatosis pueden necesitar muy poco tratamiento clínico. Sin embargo, es posible que haya que operar si aparecen cánceres o si los tumores benignos interfieren en el funcionamiento normal. La escoliosis, la pseudoartrosis tibial o el arqueamiento tibial, presentes en menos del 5% de los casos, necesitan tratamiento ortopédico. Puede surgir hipertensión, muchas veces secundaria a un feocromocitoma o a una estenosis (estrechamiento) de la arteria renal. Los problemas clínicos más frecuentes en los niños son dificultades de aprendizaje (presentes aproximadamente en el 50% de las personas con NF1), estatura baja y gliomas ópticos (que pueden provocar pérdida de visión). Un seguimiento atento puede ayudar a detectar estos problemas y minimizar sus efectos. Ensayos clínicos recientes diseñados para reducir o eliminar los tumores observados en pacientes con NF1 han ofrecido esperanzas de mejores opciones terapéuticas.

\*La pseudoartrosis puede darse cuando un hueso largo, como la tibia, sufre una pérdida de corteza ósea, lo que provoca debilitamiento y fractura. La formación de callos anormales causa una falsa articulación en el hueso, de ahí su nombre (*arthron* = «articulación»).



Neurofibromatosis de tipo 1 (NF1). **A**, Múltiples neurofibromas en un adulto con neurofibromatosis de tipo 1. **B**, Nódulos de Lisch (hamartomas benignos del iris) visibles en una exploración con lámpara de hendidura de un individuo con neurofibromatosis de tipo 1.

(A de Habif T, Campbell J, Chapman M, et al. *Skin Disease: Diagnosis and Treatment*. 2.ª ed. St. Louis: Mosby; 2005; B de Jones KL. *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*. 6.ª ed. Filadelfia: Mosby; 2006.)

### Expresión variable

La penetrancia y la expresión son entidades distintas. La penetrancia es un fenómeno de todo o nada: o se tiene el fenotipo de la enfermedad o no se tiene. La **expresión variable** se refiere al grado de gravedad del fenotipo de la enfermedad.

La gravedad de la expresión de muchas enfermedades genéticas puede variar enormemente. Un ejemplo bien estudiado de la expresión variable en una enfermedad autosómica dominante es la neurofibromatosis de tipo 1 o enfermedad de Von Recklinghausen (en honor al médico alemán que describió el



trastorno en 1882). En el comentario clínico 4-4 se describe en mayor profundidad este trastorno. Un progenitor con expresión leve de la enfermedad —tan leve que no es consciente de tenerla— puede transmitir el alelo causante de la enfermedad a un hijo, que puede manifestar una expresión grave. Al igual que en la penetrancia reducida, la expresión variable representa un mecanismo que permite a los alelos de enfermedad sobrevivir en frecuencias más elevadas en las poblaciones.

Numerosos factores pueden afectar a la expresión de una enfermedad genética. Entre ellos hay influencias ambientales (esto es, no genéticas) como la alimentación, el ejercicio o la exposición a agentes nocivos como el humo de tabaco. En ausencia de un factor ambiental determinado, el gen causante de enfermedad se expresa con una menor gravedad o no se expresa en absoluto (p. ej., la expresión reducida de PKU con una alimentación baja en fenilalanina). Otro factor posible es la interacción de otros genes, denominados **loci modificadores**, con el gen causante de enfermedad. Por último, la expresión variable puede tener su origen en distintos tipos de mutaciones (esto es, diferentes alelos) en el mismo locus de la enfermedad. Es lo que se denomina **heterogeneidad alélica**. Muchas veces se intentan establecer las **correlaciones genotipo-fenotipo** para predecir en mayor medida la gravedad de una enfermedad genética en función del genotipo del paciente. En algunos casos, enfermedades clínicamente distintas pueden ser el resultado de la heterogeneidad alélica, como en las mutaciones de la  $\beta$ -globina que pueden causar drepanocitosis o varias formas de  $\beta$ -talasemia.

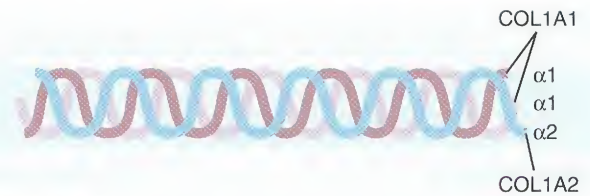
La fibrosis quística, descrita en el comentario clínico 4-1, ilustra los modos en que estos factores pueden influir en la gravedad de la enfermedad. Las mutaciones de *CFTR* que provocan una ausencia completa de canales de cloruro en las superficies celulares tienden a producir una enfermedad más grave que las mutaciones que producen canales iónicos cloruros parcialmente activos (heterogeneidad alélica). Parte de la variación de la gravedad de la enfermedad pulmonar en los pacientes con FQ con genotipos idénticos de *CFTR* puede explicarse por la variación del gen *TGFB1* (factor de crecimiento transformador  $\beta$ ), un locus modificador. Los pacientes con FQ que sufren infecciones bacterianas más frecuentes y graves, un factor (ambiental) no genético, sufren lesiones pulmonares aceleradas. Así, esta enfermedad ofrece ejemplos de las tres causas principales de expresión variable: heterogeneidad alélica, loci modificadores y factores ambientales.

Debido a los muchos factores que pueden influir en la expresión de una enfermedad genética, es evidente que el término utilizado comúnmente «enfermedad monogénica» es una simplificación excesiva. Aunque una mutación en un único gen puede ser suficiente para causar una enfermedad de este tipo, normalmente en su gravedad —siempre un importante motivo de inquietud para los clínicos— influyen muchos factores genéticos y no genéticos.

La expresión variable de una enfermedad genética puede estar causada por efectos ambientales, loci modificadores o heterogeneidad genética.

### Heterogeneidad de locus

Con gran frecuencia, un único genotipo de enfermedad está causado por mutaciones en loci diferentes en diferentes familias: es lo que se denomina **heterogeneidad de locus** (com-



**FIGURA 4-12**

Estructura de la triple hélice de la proteína del colágeno de tipo 1. Las dos cadenas  $\alpha_1$  están codificadas por un gen del cromosoma 17 y la cadena  $\alpha_2$  por un gen del cromosoma 7.

párese con la heterogeneidad alélica, descrita en la sección anterior, en la que se observan distintas mutaciones en el mismo locus de enfermedad). Un buen ejemplo es la poliquistosis renal adulta (PRA), un trastorno autosómico dominante en el que se observa una acumulación progresiva de quistes renales. Los pacientes pueden desarrollar también quistes hepáticos, hipertensión, aneurismas cerebrales y defectos valvulares cardíacos. Está presente aproximadamente en 1 de cada 1.000 personas de ascendencia europea y es responsable de entre el 8 y el 10% de la nefropatía terminal en Norteamérica. La PRA puede estar causada por mutaciones en genes del cromosoma 16 (*PKD1*) o del cromosoma 4 (*PKD2*). Ambos genes codifican glucoproteínas transmembranarias que interactúan entre sí y pueden estar implicadas en la señalización celular. (Se cree que, cuando la señalización falla, la regulación del crecimiento celular queda comprometida, lo que provoca formación de quistes.) En una familia, la enfermedad puede estar causada por una mutación de *PKD1*, mientras que en otra puede estar causada por una mutación de *PKD2*. Los estados patológicos producidos por mutaciones de estos dos genes pueden ser clínicamente indistinguibles.

La OI constituye un segundo ejemplo de heterogeneidad de locus. Recuérdese del capítulo 2 que las subunidades de la triple hélice de procolágeno están codificadas por dos genes, uno del cromosoma 17 y otro del cromosoma 7 (fig. 4-12). Una mutación presente en cualquiera de estos genes puede alterar la estructura normal de la triple hélice, lo que en última instancia resulta en OI. En la tabla 4-2 se dan ejemplos adicionales de enfermedades en las que hay heterogeneidad de locus.

Se dice que una enfermedad que puede estar causada por mutaciones en loci diferentes en familias distintas muestra heterogeneidad de locus.

### Pleiotropía

Se dice que los genes que provocan más de un efecto discernible en el cuerpo son **pleiotrópicos**. Un buen ejemplo de gen con efectos pleiotrópicos se observa en el síndrome de Marfan. Descrito por primera vez en 1896 por Antoine Marfan, un pediatra francés, este trastorno autosómico dominante afecta al ojo, el esqueleto y el sistema cardiovascular (comentario clínico 4-5). La mayoría de los rasgos presentes en el síndrome de Marfan están causados por un tejido conectivo inusualmente extensible. La gran mayoría de los casos de síndrome de Marfan tienen su origen en mutaciones en el gen que codifica la fibrilina, un compuesto del tejido conectivo que está expresado en la mayoría de los tejidos y órganos afectados por el



TABLA 4-2

Ejemplos de enfermedades en las que hay heterogeneidad de locus

Enfermedad	Descripción	Cromosomas en los que hay situados loci conocidos
Retinitis pigmentosa	Retinopatía y pérdida de visión progresivas (v. cap. 8)	Más de 20 regiones cromosómicas identificadas
Osteogénesis imperfecta	Enfermedad de los niños de cristal	7, 17
Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth	Neuropatía periférica	1, 5, 8, 10, 11, 17, 19, X
Enfermedad de Alzheimer familiar	Demencia progresiva	1, 10, 12, 14, 19, 21
Melanoma familiar	Melanoma autosómico dominante (cáncer de piel)	1, 9
Cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis	Cáncer colorrectal autosómico dominante	2p, 2q, 3, 7
Cáncer de mama autosómico dominante	Predisposición al cáncer de mama y de ovarios de inicio temprano	13, 17
Esclerosis tuberosa	Convulsiones, angiofibromas faciales, máculas hipopigmentadas, retraso mental, múltiples hamartomas	9, 16
Poliquistosis renal adulta	Acumulación de quistes renales que provocan insuficiencia renal	4, 16



## COMENTARIO CLÍNICO 4-5

**Síndrome de Marfan: un ejemplo de pleiotropía**

El síndrome de Marfan es un trastorno autosómico dominante presente aproximadamente en 1 de cada 10.000 norteamericanos. Se caracteriza por defectos en tres sistemas importantes: ocular, esquelético y cardiovascular. Los defectos oculares incluyen miopía, que está presente en la mayoría de los pacientes con síndrome de Marfan, y cristalino desplazado (*ectopia lentis*), que se observa en aproximadamente la mitad de los pacientes con síndrome de Marfan. Los defectos esqueléticos incluyen dolicostenomelia (miembros inusualmente largos y delgados), *pectus excavatum* (tórax «en embudo»), *pectus carinatum* (tórax «en quilla»), escoliosis y aracnodactilia (literalmente, «dedos de araña», en referencia a los característicos dedos largos y delgados). Los pacientes con síndrome de Marfan también suelen mostrar hiper movilidad articular.

Los defectos potencialmente más mortales son los del sistema cardiovascular. La mayoría de los pacientes con síndrome de Marfan desarrollan prolapso de la válvula mitral, un trastorno en el cual las valvas de la válvula mitral penetran hacia arriba en la aurícula izquierda durante la sístole. Esto puede provocar insuficiencia mitral (reflujo de sangre a la aurícula izquierda desde el ventrículo izquierdo). No obstante, el prolapso de la válvula mitral se observa en el 1-3% de la población general y a menudo no tiene mayores consecuencias. Una complicación más grave es la dilatación (ensanchamiento) de la aorta ascendente, que está presente en el 90% de los pacientes con síndrome de Marfan. Cuando aumenta la dilatación, la aorta se vuelve susceptible a la disección o la rotura, especialmente cuando el gasto cardíaco es elevado (como durante el ejercicio intenso o el embarazo). Cuando la aorta se ensancha, el ventrículo izquierdo aumenta y se produce una miocardiopatía (lesión en el músculo cardíaco). El resultado final es insuficiencia cardíaca congestiva, una causa frecuente de muerte en los pacientes con síndrome de Marfan.

La mayoría de los casos de síndrome de Marfan están causados por mutaciones de un gen, el *FBN1*, que se expresa en la aorta, el periostio y el ligamento suspensorio del cristalino. Dado que el *FBN1* codifica una proteína del tejido conectivo, la fibrilina, las mutaciones de este gen alteran la estructura del tejido conectivo. Esto ayuda a explicar algunas de las manifestaciones cardiovasculares y oculares de este trastorno. Se han identificado centenares de mutaciones de *FBN1* en los pacientes con síndrome



**A,** Joven con síndrome de Marfan, que muestra los típicos miembros largos y el rostro estrecho.

(De Jones KL. *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*. 6.<sup>a</sup> ed. Filadelfia: Saunders; 2006. p. 549.)





B, Aracnodactilia en una niña 8 años de edad con síndrome de Marfan. Obsérvese la proyección del pulgar mucho más allá de la palma (signo de Steinberg).

(De Jones KL. *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*. 6.<sup>a</sup> ed. Filadelfia: Mosby; 2006.)

de Marfan. La mayoría de ellas son mutaciones de sentido erróneo, pero también hay mutaciones del marco de lectura y finalizadoras que producen una fibrilina truncada. En muchos casos, las mutaciones de sentido erróneo producen un fenotipo patológico más grave debido a un efecto negativo dominante (esto es, las proteínas anormales de fibrilina se unen a muchas de las proteínas normales de fibrilina producidas por el alelo normal en un heterocigoto y las inactivan). Una forma neonatal grave de la enfermedad está producida por mutaciones en los exones entre el 24 y el 32. Se ha observado al menos un heterocigoto con síndrome de Marfan compuesto. Este niño, que heredó un alelo causante de la enfermedad de cada uno de sus progenitores heterocigóticos afectados, presentaba insuficiencia cardíaca congestiva grave y murió por paro cardíaco a los 4 meses de edad.

Mutaciones específicas de *FBN1* pueden causar aracnodactilia familiar (sin otros síntomas de síndrome de Marfan), mientras que otras pueden provocar *ectopia lentis*. Una enfermedad denominada *aracnodactilia con-tractural congénita* muestra muchas de las manifestaciones esqueléticas del síndrome de Marfan, pero no incluye defectos cardíacos ni oculares.

Esta enfermedad está causada por mutaciones en un segundo gen, *FBN2*, que codifica otra forma de fibrilina.

Un pequeño porcentaje de las personas con síndrome de Marfan no presentan mutaciones en *FBN1* ni *FBN2*, sino en el gen que codifica el receptor 2 del factor de crecimiento transformador  $\beta$  (*TGFBR2*). Estas mutaciones aumentan la actividad señalizadora del factor de crecimiento transformador  $\beta$  ( $TGF-\beta$ ), contribuyendo a la dilatación aórtica y al crecimiento óseo anormal. Curiosamente, se cree que la proteína fibrilina también interactúa con el  $TGF-\beta$ , de tal modo que las mutaciones que alteran la fibrilina podrían aumentar también la señalización por el  $TGF-\beta$ . Así, las mutaciones de *FBN1* pueden producir anomalías estructurales del tejido conectivo, así como una actividad anormal del  $TGF-\beta$ , lo que explica las características pleiotrópicas de este trastorno.

El tratamiento del síndrome de Marfan incluye exploraciones oftalmológicas regulares y, para individuos con dilatación aórtica, la evitación del ejercicio intenso y los deportes de contacto. Además, pueden administrarse bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos (p. ej., atenolol) para reducir la fuerza y brusquedad de las contracciones cardíacas. Esto disminuye la presión en la aorta, aunque no se sabe con seguridad si estos fármacos reducen la dilatación aórtica. En algunos casos, la aorta y la válvula aórtica han sido quirúrgicamente sustituidas por un tubo y una válvula artificial. Con este tratamiento, las personas con síndrome de Marfan pueden tener una vida de una longitud casi normal.

El descubrimiento de una señalización elevada mediante  $TGF-\beta$  ha abierto otra posible vía de tratamiento en el síndrome de Marfan. En modelos murinos de este trastorno se ha puesto de manifiesto que la administración de antagonistas del  $TGF-\beta$  previene la dilatación aórtica. Uno de estos fármacos, el losartán, es un antagonista de los receptores de la angiotensina II de tipo 1 y se utiliza habitualmente para tratar la presión arterial elevada. En estos momentos se está evaluando en ensayos clínicos para el tratamiento del síndrome de Marfan.

Varias figuras históricas podrían haber padecido síndrome de Marfan, incluyendo Niccolò Paganini, violinista, y Sergei Rachmaninoff, compositor y pianista. Especialmente controvertida es la propuesta de que Abraham Lincoln tuviera síndrome de Marfan. Tenía signos esqueléticos concordantes con el trastorno y el examen de sus historias clínicas ha revelado que posiblemente tuviera dilatación aórtica. Hay quien ha propuesto que sufría insuficiencia cardíaca en el momento de su muerte y que, de no haber sido asesinado, no habría sobrevivido tampoco a su segundo mandato.

síndrome de Marfan (v. comentario clínico 4-5). Anteriormente hemos comentado otras enfermedades monogénicas en las que se observa pleiotropía, incluyendo la fibrosis quística, en la cual pueden estar afectados glándulas sudoríparas, pulmones y páncreas; la OI, en la cual pueden estar afectados huesos, dientes y escleróticas, así como el albinismo, en el cual están afectados la pigmentación y el desarrollo de la fibra óptica.

Los genes que ejercen sus efectos en múltiples aspectos de la fisiología o anatomía son pleiotrópicos. La pleiotropía es un rasgo habitual de los genes humanos.

## CONSANGUINIDAD EN POBLACIONES HUMANAS

Aunque la consanguinidad es relativamente infrecuente en las poblaciones occidentales, es habitual en muchas poblaciones del mundo. Por ejemplo, las uniones de primos hermanos se dan en entre el 20 y el 50% de los matrimonios de muchos países de Oriente Medio, y los matrimonios de tío y sobrina y prima hermana son frecuentes en algunas partes de la India. Dado que los familiares comparten con mayor frecuencia genes heredados de un antepasado común, las uniones consanguíneas tienen más probabilidades de producir hijos afectados por trastornos autosómicos recesivos. Es posible cuantificar el

porcentaje de genes compartidos por una pareja de familiares mediante una estimación del coeficiente de parentesco (cuadro 4-1). La estimación de esta cantidad revela, por ejemplo, que los hermanos comparten 1/2 de las secuencias de DNA, de media, porque tienen los mismos progenitores. Tíos y sobrinas comparten 1/4 de las secuencias de DNA debido a sus antepasados comunes, los primos hermanos 1/8, los primos segundos 1/16, los primos terceros 1/32, etc.\*

## Consanguinidad y frecuencia de las enfermedades recesivas

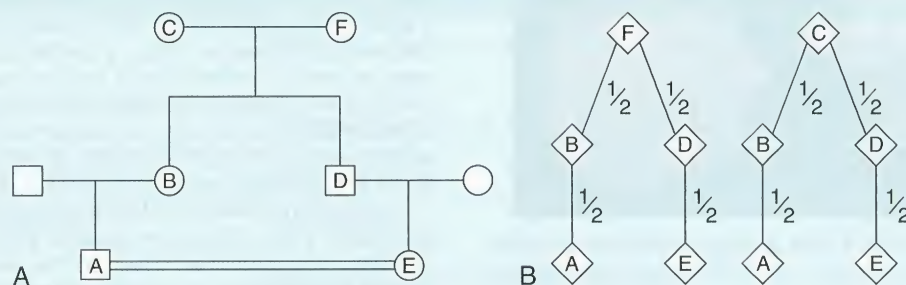
Recuérdese que aproximadamente 1 de cada 25 individuos de raza blanca es portador de una mutación que causa fibrosis quística. Así, un varón portador de este alelo tiene una posibilidad entre 25 de encontrarse con otra portadora si se empareja con la población general. La probabilidad de encontrarse con otra portadora se triplica si se empareja con una prima hermana, que tiene una posibilidad de 1/8 de ser portadora del mismo gen. En cambio, un portador de una enfermedad recesiva relativamente rara, como la galactosemia clásica (un trastorno metabólico descrito en el cap. 7), sólo tiene una

\*Los primos hermanos son hijos de dos hermanos y, por tanto, comparten una pareja de abuelos. Un primo segundo es hijo de un primo hermano. Los primos terceros son hijos de dos primos hermanos diferentes y, por tanto, comparten una pareja de bisabuelos.



CUADRO 4-1

## Medición de la consanguinidad: coeficiente de parentesco



**A**, Genealogía de un emparejamiento de primos hermanos. **B**, La genealogía está resumida para que sólo muestre a los individuos emparentados con los dos primos hermanos.

Para determinar las posibles consecuencias de un emparejamiento consanguíneo, es útil saber qué porcentaje de los genes comparten dos individuos emparentados. El coeficiente de parentesco es una medida de este porcentaje. Evidentemente, los individuos más estrechamente emparentados deben compartir un mayor porcentaje de genes. Empezando con un ejemplo sencillo, un individuo recibe la mitad de sus genes de cada progenitor. Así, el coeficiente de parentesco entre un progenitor y sus hijos es de  $1/2$ . Esto también significa que la probabilidad de que el progenitor y sus hijos compartan un gen determinado (p. ej., un alelo de enfermedad) es de  $1/2$ .

Siguiendo con un ejemplo más complejo, supongamos que se sabe que un hombre es portador heterocigótico de galactosemia, un trastorno metabólico autosómico recesivo relativamente raro. Si se empareja con su prima hermana, ¿cuál es la probabilidad de que ella también sea portadora del gen? Sabemos que esta probabilidad debe ser más elevada que la de la población general, porque los primos hermanos comparten una pareja de abuelos. Por tanto, existe la posibilidad de que el abuelo que transmitió el gen de la galactosemia al portador conocido también se lo transmitiera a la prima del portador. El coeficiente de parentesco específica esta probabilidad. Abajo, en la figura A a la izquierda, se muestra una genealogía del emparejamiento entre primos hermanos. El portador masculino se denomina A y su prima, E. Dado que sólo nos interesan los miembros de la familia que están emparentados con el hombre y su prima al mismo tiempo, la genealogía está resumida, en la figura B a la derecha, para incluir solamente a los individuos situados entre el hombre y su prima.

Para calcular el coeficiente de parentesco, empezamos por el portador y subimos por la genealogía. Sabemos que hay una probabilidad de  $1/2$  de que el portador conocido heredó el gen del progenitor emparentado con su prima (denominado B). También hay una probabilidad de  $1/2$  de que heredara el gen de su otro progenitor, que no está emparentado con su prima y, por tanto, no se incluye en el diagrama. Siguiendo un razonamiento similar, la probabilidad de que el individuo B heredara el gen de la enfermedad de su progenitor, el individuo C, es también de  $1/2$ . La probabilidad de que el individuo C transmitiera a su vez el gen de la enfermedad a su descendencia, D, es de  $1/2$ , y la probabilidad de que D transmitiera el gen la enfermedad a E también es de  $1/2$ . Así, para que E comparta un gen patológico con A, deben haber tenido lugar los cuatro sucesos. La regla de la multiplicación dice que, para hallar la probabilidad de que los cuatro sucesos hayan tenido lugar, calculamos el producto de las

cuatro probabilidades. Dado que cada una de estas probabilidades es de  $1/2$ , el resultado es  $(1/2)^4 = 1/16$ .

Si los individuos A y E compartieran sólo un abuelo, el coeficiente de parentesco sería  $1/16$ . Pero, como la mayoría de los primos hermanos, comparten un abuelo y una abuela. Así, hay dos vías por las que el gen podría haberse transmitido. Para calcular la probabilidad de que el gen se transmitiera por la segunda vía, usamos el mismo procedimiento que en el párrafo anterior y obtenemos una probabilidad de  $1/16$ . Ahora necesitamos calcular la probabilidad de que el gen se transmitiera por la primera o la segunda vía (esto es, a través del abuelo o la abuela). La regla de la adición dice que podemos sumar estas dos probabilidades para obtener la probabilidad total de que A y E compartan un gen patológico:  $1/16 + 1/16 = 1/8$ . La probabilidad de que la prima del portador tenga el mismo alelo de enfermedad, como resultado de su descendencia de una pareja de abuelos común, es por tanto de  $1/8$ . Éste es el coeficiente de parentesco para primos hermanos\*.

Es necesario saber que el individuo E también podría heredar un alelo de enfermedad de un antepasado no incluido en ninguna de estas vías. No obstante, para alelos de enfermedad que son relativamente raros en las poblaciones, es una probabilidad pequeña y normalmente puede no tenerse en cuenta.

Las reglas para calcular el coeficiente de parentesco pueden resumirse como sigue:

1. Cada individuo sólo puede aparecer una vez en una vía.
2. Se empieza siempre con un individuo, se asciende por la genealogía hasta el antepasado común y luego se desciende hasta el otro individuo.
3. El coeficiente de parentesco de una vía es de  $(1/2)^{n-1}$ , donde  $n$  es el número de individuos de la vía.
4. Si hay múltiples rutas (esto es, múltiples antepasados comunes), se suman las probabilidades de cada ruta.

\*Una cantidad relacionada, empleada con frecuencia en genética poblacional, es el coeficiente de endogamia. Este coeficiente es la probabilidad de que un individuo sea homocigótico en un locus como resultado de la consanguinidad de sus progenitores. Para un tipo de emparejamiento determinado, el coeficiente de endogamia de un individuo siempre es igual al coeficiente de parentesco de sus progenitores multiplicado por  $1/2$  (p. ej., el coeficiente de endogamia de los hijos de un emparejamiento de primos hermanos es de  $1/16$ ).



TABLA 4-3

Niveles de mortalidad en matrimonios entre primos y matrimonios no emparentados en determinadas poblaciones humanas

Población	Tipo de mortalidad	1,0 Primos		1,5 Primos*		2,0 Primos		No emparentados	
		%	N	%	N	%	N	%	N
Amish (Antiguo Orden)	Prerreproductiva	14,4	1.218 <sup>†</sup>	–	–	13,3	6.064	8,2	17.200
Bombay, India	Perinatal	4,8	3.309	2,8	176	0	30	2,8	35.620
Francia (Loir-et-Cher)	Prerreproductiva	17,7	282	6,7	105	11,7	240	8,6	1.117
Fukukoa, Japón	0 a 6 años	10,0	3.442	8,3	1.048	9,2	1.066	6,4	5.224
Hirado, Japón	Prerreproductiva	18,9	2.301	15,3	764	14,7	1.209	14,3	28.569
Kerala, India	Prerreproductiva	18,6	391	–	–	11,8	34	8,7	770
Punjab, Pakistán	Prerreproductiva	22,1	3.532	22,9	1.114	20,1	57	16,4	4.731
Suecia	Prerreproductiva	14,1	185	13,7	227	11,4	79	8,6	625
Mormones de Utah	Prerreproductiva	22,4	1.048	15,3	517	12,2	1.129	13,2	302.454

\*Primos segundos.

<sup>†</sup>Incluye 1,5 primos.Modificado a partir de Jorde LB. *Inbreeding in human populations*. En: Dulbecco R, ed. *Encyclopedia of Human Biology*. Vol 5. Nueva York: Academic Press; 1997. p. 1-13.

probabilidad de 1/70 de emparejarse con otro portador de la población general. Dado que comparte 1/8 de su DNA con su prima hermana, la probabilidad de que ésta también tenga la mutación de la galactosemia sigue siendo de 1/8. Con esta enfermedad, más infrecuente, la probabilidad de que un portador se empareje con otro portador es 21 veces mayor en un matrimonio entre primos hermanos que en un matrimonio entre individuos no emparentados. Esto ilustra un principio importante: cuanto más rara es la enfermedad recesiva, más probabilidades hay de que los progenitores de un individuo afectado sean consanguíneos.

Este principio se ha demostrado empíricamente. Un estudio francés puso de manifiesto que la frecuencia de los matrimonios entre primos hermanos en ese país era inferior al 0,2%. De los pacientes con fibrosis quística, un trastorno recesivo relativamente frecuente, el 1,4% eran hijos de parejas de primos hermanos. Este porcentaje subía hasta el 7,1% para la cistinosis y el 12,5% para la acromatopsia, ambos trastornos recesivos menos frecuentes.

**La consanguinidad aumenta la probabilidad de que los miembros de la pareja sean portadores de la misma mutación causante de enfermedad. Se da con mayor frecuencia en las genealogías que presentan enfermedades recesivas infrecuentes que en las que presentan enfermedades recesivas comunes.**

#### Consecuencias de la consanguinidad para la salud

Se ha calculado que cada persona es portadora del equivalente de entre una y cinco mutaciones recesivas que serían

mortales para los hijos si se emparejan con otra copia de la mutación (esto es, homocigotidad). Por tanto, sería de esperar que los emparejamientos entre familiares produjeran hijos con enfermedades genéticas con mayor frecuencia. En realidad, la mayoría de los estudios revelan que las tasas de mortalidad de los hijos de matrimonios entre primos hermanos son sustancialmente superiores a las de la población general (tabla 4-3). De igual modo, la prevalencia de la enfermedad genética es aproximadamente dos veces superior en los hijos de matrimonios entre primos hermanos que en los hijos de personas no emparentadas. Los matrimonios entre primos hermanos son ilegales en la mayoría de los estados norteamericanos. Los matrimonios entre familiares más cercanos (excepto primos hermanos dobles, que comparten las dos parejas de abuelos) están prohibidos en todo Estados Unidos.

Hay muy pocos datos sobre los emparejamientos entre hermanos o entre padres e hijos (definidos como incesto). Los limitados datos existentes indican que la proporción de hijos anormales que son fruto de emparejamientos incestuosos es muy elevada: entre 1/4 y 1/2. El retraso mental es especialmente frecuente en estos descendientes. Debido al pequeño tamaño muestral de estos estudios, es difícil separar los efectos de la genética de los de un ambiente inferior al normal. Es probable que los problemas que experimentan los hijos de los emparejamientos incestuosos tengan influencias tanto genéticas como ambientales.

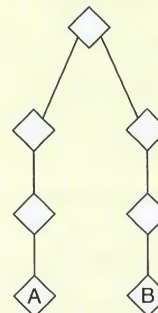
**En el nivel poblacional, la consanguinidad aumenta la frecuencia de la enfermedad genética y la mortalidad. Cuanto mayor es el grado de consanguinidad, mayor es el aumento.**



## Preguntas de estudio

1. Un varón con acondroplasia se casa con una mujer con un fenotipo normal. Si tienen cuatro hijos, ¿cuál es la probabilidad de que ninguno de ellos esté afectado por este trastorno? ¿Cuál es la probabilidad de que todos estén afectados?
2. La penetrancia estimada del retinoblastoma familiar es de aproximadamente el 90%. Si un hombre tiene retinoblastoma familiar y se empareja con una mujer que no es portadora de una mutación del retinoblastoma, ¿cuál es el riesgo de que sus hijos desarrollen la enfermedad?
3. Una mujer de 30 años de edad tenía una hermana que murió de enfermedad de Tay-Sachs infantil, un trastorno autosómico recesivo que es mortal antes de los 6 años. ¿Cuál es la probabilidad de que esta mujer sea portadora heterocigótica de la mutación de Tay-Sachs?
4. Un hombre tiene neurofibromatosis de tipo 1. Su madre también sufría este trastorno. ¿Cuál es la probabilidad de que su hermana también tenga la enfermedad? Si no se conoce el fenotipo de su hermana, ¿cuál es la probabilidad de que la hija de su hermana tenga neurofibromatosis de tipo 1?
5. Consideremos una mujer que es portadora heterocigótica conocida de una mutación causante de PKU (autosómica recesiva). ¿Cuál es la probabilidad de que sus dos nietos, que son primos hermanos, sean los dos portadores heterocigóticos de este alelo causante de PKU? Supongamos que la mujer está afectada por PKU. ¿Cuál es la probabilidad de que sus dos nietos sean portadores del alelo causante de la enfermedad?
6. Dos individuos emparejados, llamados A y B en la figura 4-13, comparten un único bisabuelo. ¿Cuál es su coeficiente de parentesco? Supongamos que un miembro de la pareja es portador heterocigótico de la

PKU. ¿Cuál es la probabilidad de que esta pareja tenga un hijo afectado por PKU?



**FIGURA 4-13**  
Diagrama para la pregunta de estudio 6.

7. Un sospechoso en un caso de violación ha sido tipado para tres loci de STR (repeticiones cortas en tándem). Sus alelos concuerdan con los de la muestra probatoria (semen extraído de la víctima de la violación) para cada locus. Es heterocigoto para los dos primeros loci y homocigoto para el tercero. Las frecuencias alélicas para el locus 1 en la población general son de 0,05 y 0,10. Para el locus 2, son de 0,07 y 0,02. Para el locus 3, la frecuencia alélica en la población general es de 0,08. ¿Cuál es la probabilidad de que un individuo aleatorio de la población general encaje con la muestra probatoria?
8. Un varón implicado en un caso de paternidad se ha hecho una prueba de DNA para determinar si es el padre del bebé o no. Se han analizado cuatro loci de STR para él, la madre y el bebé. Los alelos del bebé y los del hombre coinciden en los cuatro loci. Las frecuencias de estos alelos en la población general son de 0,05, 0,01, 0,01 y 0,02. ¿Cuál es la probabilidad de que otra persona de la población general sea el padre del bebé?

## Bibliografía recomendada

- Balmer A, Zografos L, Munier F. Diagnosis and current management of retinoblastoma. *Oncogene* 2006;25:5341–9.
- Bittles A. Consanguinity and its relevance to clinical genetics. *Clin Genet* 2001;60:89–98.
- Borrell-Pages M, Zala D, Humbert S, Saudou F. Huntington's disease: From huntingtin function and dysfunction to therapeutic strategies. *Cell Mol Life Sci* 2006;63:2642–60.
- Ferner RE, Huson SM, Thomas N, et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. *J Med Genet* 2007;44:81–8.
- Grantham JJ. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2008;359:1477–85.

- Gusella JF, Macdonald ME. Huntington's disease: Seeing the pathogenic process through a genetic lens. *Trends Biochem Sci* 2006;31:533–40.
- Jorde LB. Inbreeding in human populations. In: Dulbecco R (ed): *Encyclopedia of Human Biology*, Vol. 5. Nueva York: Academic Press; 1997, pp. 1–13.
- Judge DP, Dietz HC. Marfan's syndrome. *Lancet* 2005;366:1965–76.
- Keane MG, Pyeritz RE. Medical management of Marfan syndrome. *Circulation* 2008;117:2802–13.
- Knowles MR. Gene modifiers of lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 2006;12:416–21.



- Li SH, Li XJ. Huntingtin-protein interactions and the pathogenesis of Huntington's disease. *Trends Genet* 2004;20:146-54.
- Melamud A, Palekar R, Singh A. Retinoblastoma. *Am Fam Physician* 2006;73:1039-44.
- Modell B, Darr A. Science and society: Genetic counselling and customary consanguineous marriage. *Nat Rev Genet* 2002;3:225-9.
- Nadeau JH. Modifier genes in mice and humans. *Nature Rev Genet* 2001;2:165-74.
- Potter A, Phillips JA, Rimoin DL. Genetic disorders of the pituitary gland. In : Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE, Korf BR (eds): *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics*, Vol. 2. Filadelfia: Churchill Livingstone; 2007, pp. 1889-931.
- Ramirez F, Dietz HC. Marfan syndrome: From molecular pathogenesis to clinical treatment. *Curr Opin Genet Dev* 2007;17:252-8.
- Reynolds RM, Browning G, Nawroz I, Campbell IW. Von Recklinghausen's neurofibromatosis: Neurofibromatosis type 1. *Lancet* 2003;361:1552-4.
- Rowe SM, Clancy JP. Advances in cystic fibrosis therapies. *Curr Opin Pediatr* 2006;18:604-13.
- Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. Cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2005;352:1992-2001.
- Scriver CR, Waters PJ. Monogenic traits are not simple. Lessons from phenylketonuria. *Trends Genet* 1999;15:267-72.
- Sturm RA, Teasdale RD, Box NF. Human pigmentation genes: Identification, structure and consequences of polymorphic variation. *Gene* 2001;277:49-62.
- Theos A, Korf BR. Pathophysiology of neurofibromatosis type 1. *Ann Intern Med* 2006;144:842-9.
- Torres VE, Harris PC, Pirson Y. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet* 2007;369:1287-301.
- Walker FO. Huntington's disease. *Lancet* 2007;369:218-28.
- Zlotogora J. Germ line mosaicism. *Hum Genet* 1998;102:381-6.

### Recursos en Internet

Cystic Fibrosis Mutation Database (también contiene enlaces a otros sitios web útiles sobre la fibrosis quística). <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/>

Eye Cancer Network: Retinoblastoma (descripciones, fotografías y enlaces útiles). <http://www.eyecancer.com/Patient/Condition.aspx?mID=53&Category=Retinal+Tumors&Condition=Retinoblastoma>

National Center for Biotechnology Information: Genes and Disease (breves resúmenes de muchas de las enfermedades genéticas descritas en este texto). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?call=bv.View..ShowTOC&rid=gnd.TOC&depth=2>

National Institute of Neurological Diseases and Stroke: Huntington Disease Information Page. <http://www.ninds.nih.gov/disorders/huntington/huntington.htm>

National Marfan Foundation (información básica sobre el síndrome de Marfan, con enlaces a otros sitios). <http://www.marfan.org/>

National Neurofibromatosis Foundation (muchos enlaces útiles a recursos en línea). <http://www.ctf.org/>



## Capítulo 5

# MODOS DE HERENCIA LIGADOS AL SEXO Y NO CLÁSICOS

booksmedicos.org

El capítulo anterior trató de los genes situados en los 22 autosomas; su modo de herencia fue dilucidado por Gregor Mendel. En este capítulo analizamos las mutaciones causantes de enfermedad que se heredan de maneras desconocidas para Mendel y que por tanto se denominan a veces **no mendelianas**.

Las primeras mutaciones que comentaremos son las variantes del DNA de los cromosomas sexuales (X e Y), conocidas como **mutaciones ligadas al sexo**. El cromosoma X es un cromosoma grande, que contiene alrededor del 5% DNA genómico nuclear (aproximadamente 155 millones de pares bases [155 megabases, 155 Mb]). Casi 1.100 genes se han localizado en el cromosoma X. Se dice que las enfermedades causadas por genes de este cromosoma están **ligadas al cromosoma X**. A diferencia del cromosoma X, el cromosoma Y es bastante pequeño (60 Mb) y sólo contiene unas decenas de genes.

El siguiente grupo de mutaciones causantes de enfermedad está situado en el genoma mitocondrial, que sólo se hereda de la madre. Así, las enfermedades mitocondriales siguen un patrón de herencia especial en las familias. Análisis extensos han revelado un número creciente de mutaciones causantes de enfermedad en el genoma mitocondrial.

Por último, describimos dos procesos que no se han dilucidado hasta las últimas dos o tres décadas: la anticipación y el **imprinting** o impronta genómica. La **anticipación** hace referencia a la edad de inicio más temprana de algunas enfermedades genéticas en las generaciones más recientes. El **imprinting** alude al hecho de que algunos genes sólo se expresan en los cromosomas transmitidos por vía paterna y otros sólo en los cromosomas transmitidos por vía materna. Nuestros conocimientos de estos procesos descubiertos recientemente han aumentado de manera considerable gracias a los análisis moleculares de humanos y modelos de organismos.

### INACTIVACIÓN DEL CROMOSOMA X

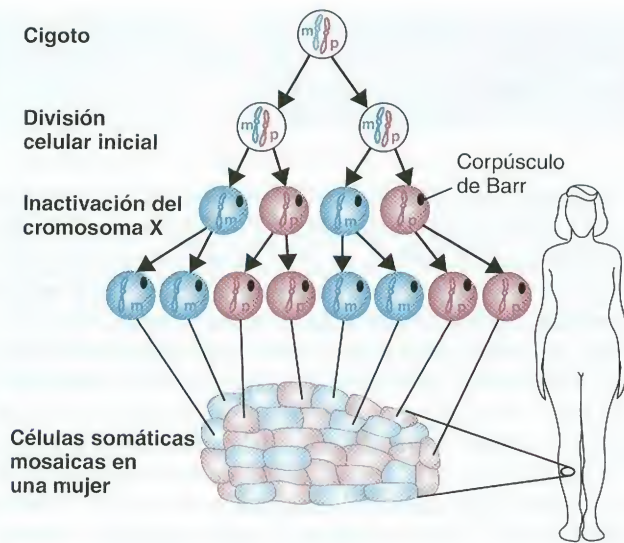
El cromosoma X contiene muchos genes codificantes de proteínas importantes y desde hace mucho tiempo se sabe que las hembras humanas tienen dos cromosomas X y los varones sólo uno. Así, las mujeres tienen dos copias de cada gen ligado al cromosoma X y los hombres sólo una. Sin embargo, ambos sexos no difieren en lo que se refiere a las cantidades de productos proteínicos (p. ej., valores de enzimas) codificados por la mayoría de estos genes. ¿Cuál puede ser la razón?

A principios de la década de 1960, Mary Lyon formuló la hipótesis de que un cromosoma X de cada célula somática de la mujer está inactivado. Esto provocaría una **compensación de la dosis**, es decir, que se igualara la cantidad de productos génicos ligados al cromosoma X en hombres y mujeres. La hipótesis de Lyon declaraba que la inactivación del cromosoma X se produce en las primeras etapas del desarrollo embrionario de la mujer y que en algunas células está inactivado el cromosoma X proveniente del padre, mientras que en otras está inactivado el cromosoma X proveniente de la madre. En cada célula se escoge aleatoriamente uno de los cromosomas X para ser inactivado, de modo que los cromosomas X provenientes de la madre y del padre están inactivados aproximadamente en la mitad de las células del embrión cada uno. Así, la inactivación, al igual que la transmisión del gameto, es análoga a un experimento de tirar monedas al aire. Una vez que un cromosoma X está inactivado en una célula, permanecerá inactivo en todos los descendientes de esta célula. Por tanto, la inactivación del cromosoma X es un proceso determinado aleatoriamente, pero *fijo* (o permanente). Como consecuencia de la inactivación del cromosoma X, todas las mujeres normales tienen dos poblaciones de células diferentes: una población presenta un cromosoma X proveniente del padre activo, y la otra un cromosoma X proveniente de la madre activa. (En la fig. 5-1 se ofrece un resumen de este proceso.) Dado que cuentan con dos poblaciones de células, las mujeres son mosaicos (v. cap. 4) para la actividad del cromosoma X. Los varones, que sólo tienen una copia del cromosoma X, no son mosaicos, sino **hemigóticos** para el cromosoma X (*hemi* significa «medio»).

La hipótesis de Lyon dice que sólo un cromosoma X de cada célula se inactiva aleatoriamente en las primeras etapas del desarrollo embrionario de las mujeres. Esto garantiza que las mujeres, que tienen dos copias del cromosoma X, producirán los productos de los genes ligados al cromosoma X en cantidades aproximadamente similares a las producidas en los varones (compensación de la dosis).

La hipótesis de Lyon estaba basada en varios datos, la mayoría de los cuales provenían de estudios con animales. En



**FIGURA 5-1**

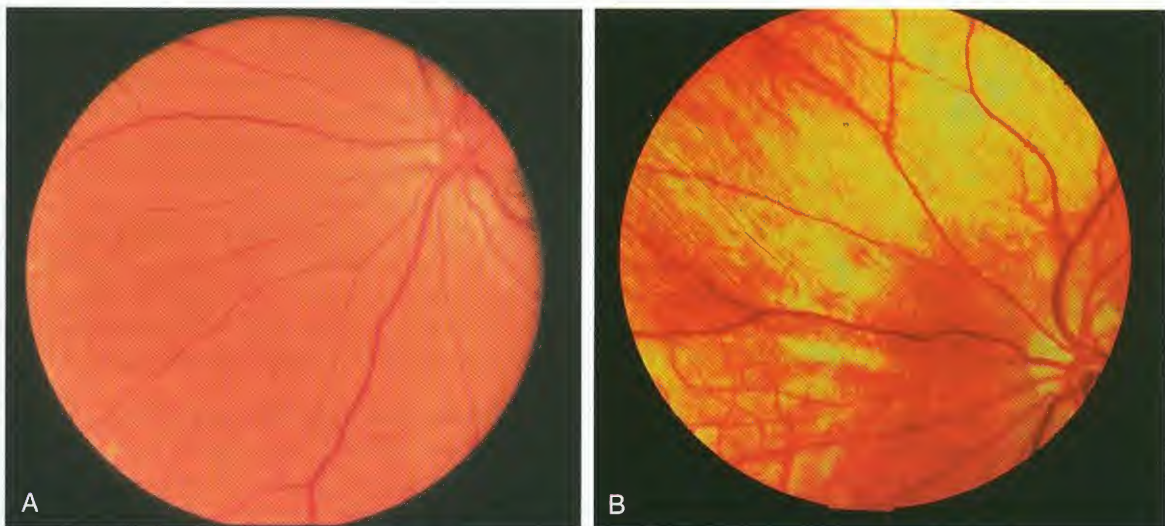
Proceso de inactivación del cromosoma X. Los cromosomas X materno (*m*) y paterno (*p*) están ambos activos en el cigoto y en las primeras células embrionarias. Entonces tiene lugar la inactivación del cromosoma X, tras la cual hay células con un cromosoma X paterno activo y células con un cromosoma X materno activo. Así, las mujeres son mosaicos para el cromosoma X, tal como se observa en la muestra de tejido de la parte inferior de la figura.

En primer lugar, se sabía que normalmente las hembras son mosaicas para algunos rasgos ligados al cromosoma X y los varones no. Por ejemplo, los ratones de sexo femenino que son heterocigóticos para ciertos genes del color de la piel ligados al cromosoma X mostraban una coloración moteada en la piel, mientras que los ratones de sexo masculino no. Un ejemplo similar es el del gato calicó. Las gatas tienen manchas alternantes negras y naranjas en la piel que corresponden a dos poblaciones de células: una que contiene cromosomas X en los que está activo un alelo «naranja» y otra que contiene cro-

mosomas X en los que está activo un alelo «negro». Los gatos macho de esta raza no muestran alternancia de colores. Un último ejemplo, observado en humanos, es el albinismo ocular ligado al cromosoma X. Se trata de un trastorno recesivo ligado al cromosoma X que se caracteriza por la ausencia de producción de melanina en la retina y por problemas oculares como el nistagmo (movimientos oculares rápidos involuntarios) y la agudeza visual reducida. Los varones que heredan la mutación muestran una ausencia de melanina relativamente uniforme en las retinas, y los heterocigotos de sexo femenino muestran manchas alternantes de tejido pigmentado y no pigmentado (fig. 5-2).

La hipótesis de Lyon también estaba respaldada por datos bioquímicos. La enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) está codificada por un gen del cromosoma X y se halla en las mismas cantidades en hombres y mujeres (compensación de la dosis). En las mujeres que son heterocigotas para dos alelos frecuentes de G6PD (denominados A y B), algunas células cutáneas producen sólo la variante A de la enzima y otras producen sólo la variante B. Esto constituye una nueva prueba del mosaicismo del cromosoma X en las mujeres.

Por último, estudios citogenéticos de la década de 1940 pusieron de manifiesto que las células en interfase de las gatas a menudo contenían una masa de cromatina condensada en los núcleos. Estas masas estaban ausentes en los machos. Se las denominó **corpúsculos de Barr**, en honor a Murray Barr, uno de los científicos que las describió. Barr y su colaborador Ewart Bertram plantearon la hipótesis de que el corpúsculo de Barr representaba un cromosoma X altamente condensado. Ahora se sabe que Barr y Bertram tenían razón, y que el cromosoma X inactivo puede observarse en forma de corpúsculo de Barr en las células somáticas de las hembras normales. Este estado condensado está correlacionado con la actividad transcripcional y su DNA se replica en un momento posterior de la fase S al de los otros cromosomas.

**FIGURA 5-2**

Fotos del fondo de ojo en el albinismo ocular ligado al cromosoma X. **A**, Fotografía del fondo de ojo de una portadora heterocigótica para el albinismo ocular ligado al cromosoma X. Las manchas pigmentadas y no pigmentadas demuestran el mosaicismo del cromosoma X como consecuencia de la inactivación aleatoria del mismo. **B**, Fotografía del fondo de ojo del hijo de la portadora heterocigótica, que muestra una falta mucho mayor de pigmento de melanina.

(Por cortesía del Dr. Donnell J. Creel, University of Utah Health Sciences Center.)



La hipótesis de Lyon está respaldada por datos citogenéticos: los corpúsculos de Barr, que son cromosomas X inactivos, sólo se observan en las células con dos o más cromosomas X. También está respaldada por estudios bioquímicos y animales que revelan mosaicismo de rasgos ligados al cromosoma X en heterocigotos de sexo femenino.

Otros estudios han demostrado en gran parte la hipótesis de Lyon. El RNA mensajero (mRNA) se transcribe a partir de sólo un cromosoma X en cada célula somática de una mujer normal. El proceso de inactivación tiene lugar en un plazo de entre 7 y 10 días aproximadamente después de la fertilización, cuando la masa celular embrionaria no contiene más que unas decenas de células. La inactivación se inicia en una única región de 1 Mb en el brazo largo del cromosoma, el centro de inactivación del cromosoma X, y luego se extiende por todo el cromosoma. Aunque la inactivación es aleatoria en las células que componen en propio embrión, sólo el cromosoma X proveniente del padre se inactiva en las células que convertirán en tejido extraembrionario (p. ej., la placenta). La inactivación del cromosoma X es permanente para todas las células somáticas en la mujer, pero el cromosoma X inactivo debe volver a activarse posteriormente en la línea germinal de la mujer para que todos los óvulos reciban una copia activa del cromosoma X.

Una implicación importante de la hipótesis de Lyon es que el número de corpúsculos de Barr en las células somáticas es siempre uno menos que el número de cromosomas X. Las mujeres normales tienen un corpúsculo de Barr en cada célula somática, y los varones normales no tienen ninguno. Las mujeres con síndrome de Turner (v. cap. 6), al tener sólo un cromosoma X, carecen de corpúsculos de Barr. Los varones con síndrome de Klinefelter (dos cromosomas X y un cromosoma Y) tienen un corpúsculo de Barr en las células somáticas, y las mujeres con tres cromosomas X por célula tienen dos corpúsculos de Barr en cada célula somática. Este patrón lleva a otra pregunta: si los cromosomas X adicionales están inactivados, ¿por qué las personas con cromosomas X sobrantes (o «faltantes») no son fenotípicamente normales?

La respuesta a esta pregunta es que la inactivación del cromosoma X es incompleta. Algunas regiones del cromosoma X siguen activas en todas las copias. Por ejemplo, las puntas de los brazos cortos y largos del cromosoma X no se inactivan. La punta del brazo corto del cromosoma X es homóloga para el brazo corto distal del cromosoma Y (v. cap. 6). En total, aproximadamente el 15% de los genes del cromosoma X escapan a la inactivación y el número de genes del brazo corto que escapan a la inactivación es relativamente superior a los del brazo largo. Algunos de los genes ligados al cromosoma X que permanecen activos en las dos copias del cromosoma X tienen homólogos en el cromosoma Y, lo que preserva una misma dosis génica en hombres y mujeres. Así, tener copias sobrantes (o faltantes) de partes inactivas del cromosoma X contribuye a la aparición de anomalías fenotípicas.

La inactivación del cromosoma X es aleatoria, fija e incompleta. Lo último ayuda a explicar por qué, a pesar de la inactivación del cromosoma X, la mayoría de las personas con números anómalos de cromosomas sexuales tienen un fenotipo patológico.

El centro de la inactivación del cromosoma X contiene un gen, el *XIST*, que sólo se transcribe en el cromosoma X inactivo; sus transcritos de mRNA, de 17kb, se detectan en las mujeres normales, pero no en los varones normales. Sin embargo, el transcripto de RNA no se traduce en una proteína. Por el contrario, permanece en el núcleo y recubre el cromosoma X inactivo. Este proceso de recubrimiento podría actuar como señal que lleva a otros aspectos de la inactivación, incluyendo la replicación tardía y la condensación del cromosoma X inactivo.

La metilación y la desacetilación de las histonas son características adicionales del cromosoma X inactivo. Muchos dinucleótidos CG de las regiones 5' de los genes del cromosoma X inactivo están muy metilados, y la administración de fármacos desmetilantes, como la 5-azacitidina, puede reactivar parcialmente un cromosoma X inactivo *in vitro*. Sin embargo, la metilación no parece implicada en la extensión de la señal de inactivación desde el centro de inactivación hasta el resto del cromosoma X. Es más probable que sea responsable del mantenimiento de la inactivación de un cromosoma X específico en una célula y todos sus descendientes.

El gen *XIST* está situado en el centro de inactivación del cromosoma X y es necesario para su inactivación. Codifica un producto de RNA que recubre el cromosoma X inactivo. La inactivación del cromosoma X está también asociada a la metilación del cromosoma X inactivo, un proceso que podría ayudar a garantizar la estabilidad a largo plazo de la inactivación.

## HERENCIA LIGADA AL SEXO

Los genes ligados al sexo son los que están situados en el cromosoma X o en el cromosoma Y. Dado que sólo se conocen unas decenas de genes que estén situados en el cromosoma Y humano, centraremos la atención sobre todo en las enfermedades ligadas al cromosoma X. Tradicionalmente se las ha agrupado en las categorías de recesivas ligadas al cromosoma X y dominantes ligadas al cromosoma X, así que empleamos estas categorías aquí por coherencia con otros textos publicados. Sin embargo, debido a la expresión variable, la penetrancia incompleta y los efectos de la inactivación del cromosoma X, en ocasiones la distinción entre herencia dominante y recesiva ligada al cromosoma X resulta ambigua.

### Herencia recesiva ligada al cromosoma X

Varias enfermedades y rasgos bien conocidos están causados por genes recesivos ligados al cromosoma X. Entre ellos se incluyen la hemofilia A (comentario clínico 5-1), la distrofia muscular de Duchenne (comentario clínico 5-2) y el daltonismo rojo-verde (cuadro 5-1). En la tabla 5-1 se enumeran otras enfermedades ligadas al cromosoma X. Los patrones de herencia y los riesgos de recidiva de las enfermedades recesivas ligadas al cromosoma X difieren sustancialmente de las enfermedades causadas por genes autosómicos.



## COMENTARIO CLÍNICO 5-1

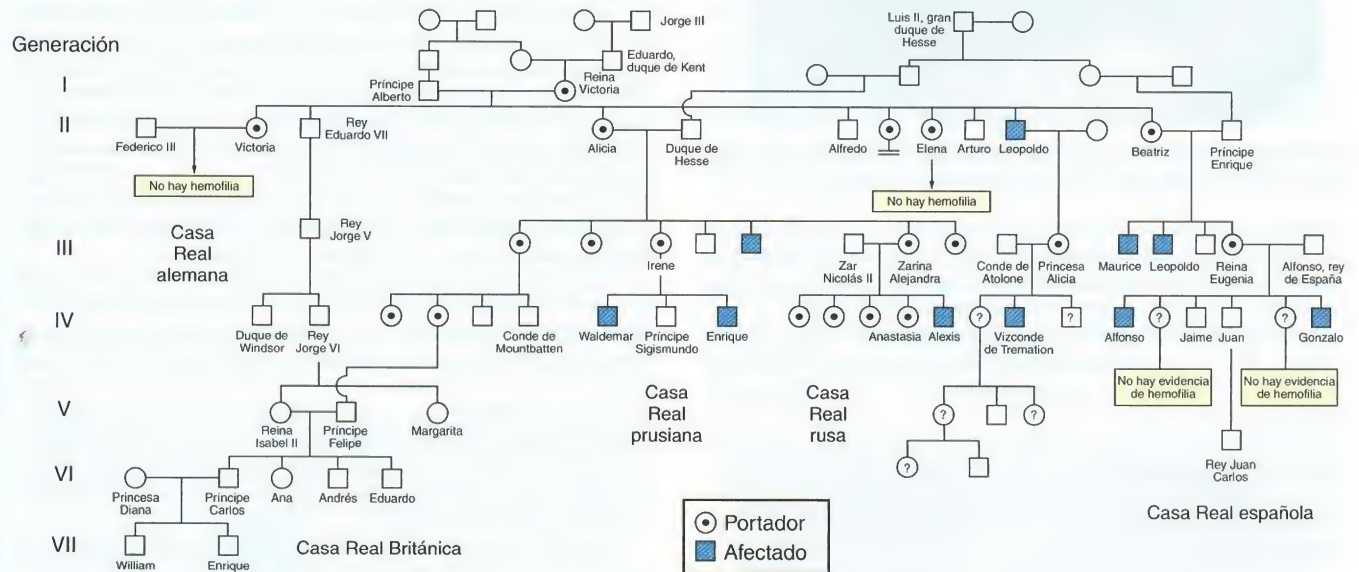
## Hemofilia A

La hemofilia A está causada por mutaciones del gen que codifica el factor de coagulación VIII y afecta aproximadamente a 1 de cada 5.000 o 10.000 varones de todo el mundo. Se trata de los trastornos hemorrágicos graves más frecuentes y se sabe que es un trastorno familiar desde hace siglos. El Talmud declara que los niños cuyos hermanos o primos murieron desangrados durante la circuncisión están exentos de la intervención (en lo que bien puede ser el primer ejemplo en los registros de asesoramiento genético).

La reina Victoria era portadora de una mutación del factor VIII y se lo transmitió a un hijo y a dos hijas portadoras. Éstos, a su vez, transmitieron

normal en los hemofílicos, de manera que normalmente las laceraciones y escoriaciones no producen una hemorragia excesiva.

La gravedad de la hemofilia A varía de manera considerable, variación que está correlacionada directamente con el valor del factor VIII. Aproximadamente la mitad de los pacientes con hemofilia A se encuadran en la categoría de grave, con valores de factor VIII inferiores al 1% de lo normal. Estas personas experimentan episodios hemorrágicos relativamente frecuentes, a menudo varios al mes. En general, los pacientes con hemofilia moderada (1-5% del factor VIII normal) sólo sufren episodios hemorrágicos



Genealogía que muestra la herencia de la hemofilia A en las familias reales europeas. El primer portador conocido en la familia fue la reina Victoria. Obsérvese que todos los individuos afectados son varones.

(Modificado de McCance K, Huether S. *Pathophysiology: The Biologic Basis for Disease in Adults and Children*. 5.<sup>a</sup> ed. St. Louis: Mosby; 2005.)

el alelo a numerosos miembros de las familias reales de Alemania, España y Rusia. Uno de los varones afectados por la enfermedad fue el zarévich Alexis de Rusia, hijo del zar Nicolás II y de Alejandra. Grigori Rasputin, llamado «el monje loco», tenía una habilidad inusual para calmar al zarévich durante los episodios hemorrágicos, probablemente mediante la hipnosis. En consecuencia, llegó a tener una influencia considerable en la corte real, y algunos historiadores creen que su efecto desestabilizador ayudó a provocar la revolución bolchevique de 1917. (Recientemente, la familia real rusa volvió a relacionarse con la genética. Utilizando la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), se analizaron microsatélites de DNA autosómico y secuencias de DNA mitocondrial en los restos de varios cuerpos exhumados cerca de Ekaterimburgo, el supuesto lugar donde fue asesinada la familia real. El análisis de esta variación genética y su comparación con los familiares maternos vivos reveló que los cuerpos eran realmente los de la familia real rusa.)

La hemofilia A está causada por un factor VIII deficiente o defectuoso. Este factor constituye un componente clave de la cascada de la coagulación. La formación de fibrina está afectada, lo que produce una hemorragia prolongada y, con frecuencia, grave en las heridas, así como en hemorragias en articulaciones y músculos. A menudo se observan hematomas. Las hemartrosis (hemorragias en las articulaciones) son frecuentes en tobillos, rodillas, caderas y codos. Estos sucesos suelen ser dolorosos y episodios repetidos pueden provocar la destrucción de la sinovial y una reducción de la función articular. Pueden producirse hemorragias intracraneales, que representan una causa importante de muerte. La actividad plaquetaria es



A, Articulación de la rodilla derecha hipertrofiada en un paciente con hemofilia A, demostrando los efectos de la hemartrosis.

(Continúa)





## COMENTARIO CLÍNICO 5-1

**Hemofilia A - (cont.)**

B, Hematoma extenso en el muslo exterior derecho. (De Hoffbrand VA. *Color Atlas of Clinical Hematology*. 3.<sup>a</sup> ed. Filadelfia: Mosby; 2000. p. 281-3.)

tras traumatismos leves y experimentan entre uno y varios episodios al año. Las personas con hemofilia leve tienen entre un 5 y un 30% del valor de factor VIII y normalmente sólo experimentan episodios hemorrágicos tras intervenciones quirúrgicas o traumatismos relativamente graves.

Históricamente, la hemofilia A solía ser mortal antes de los 20 años de edad, pero a principios de la década de 1960 tuvo lugar un importante avance en su tratamiento con la capacidad de purificar factor VIII de plasma de donante. Normalmente, el factor VIII se administra ante el primer signo de un episodio hemorrágico y supone un tratamiento de gran eficacia. La administración profiláctica de factor VIII a hemofílicos graves es eficaz para prevenir la pérdida de la función articular. Para la década de 1970, la mediana de la edad de la muerte de las personas con hemofilia había aumentado hasta los 68 años.

El principal inconveniente del factor VIII de donante era el hecho de que, dado que una infusión típica contenía productos plasmáticos de cientos o miles de donantes distintos, a menudo estaba contaminado por virus. En consecuencia, muchas veces los pacientes sufrían infecciones por hepatitis B y C. Más grave es que el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) puede transmitirse de esta manera y se calcula que la mitad de los pacientes norteamericanos con hemofilia tratados con factor VIII de donante entre 1978 y 1985 se infectaron por el VIH. Entre 1979 y 1998, el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) causó casi la mitad de las muertes de norteamericanos con hemofilia A, lo que provocó un descenso de la mediana de la edad en el momento de la muerte a 49 años en la década de 1980. Desde 1985 se realiza la prueba de detección del VIH en la sangre de donante y el termotratamiento del factor VIII de donante mata el VIH y el virus de la hepatitis B, eliminando prácticamente el riesgo de infección. En

consecuencia, la mortalidad por sida en los individuos con hemofilia A ha descendido de manera notable desde 1995.

La clonación y secuenciación del gen del factor VIII ha abierto varias perspectivas. Normalmente los pacientes con mutaciones finalizadoras (o mutaciones sin sentido o *nonsense*, que generan codones stop) o del marco de lectura desarrollan hemofilia grave, mientras que quienes presentan mutaciones de cambio de sentido (*missense*) muestran una enfermedad de leve a moderada. Esto es lógico porque las mutaciones finalizadoras o del marco de lectura suelen producir una proteína truncada que se degrada y se pierde. Las mutaciones de cambio de sentido producen una sustitución de aminoácidos sin un efecto negativo dominante que suele resultar en un producto proteico alterado pero parcialmente funcional. Muchas de las mutaciones puntuales tienen lugar en secuencias CG metiladas, que son puntos calientes (*hot-spots*) para la mutación (v. cap. 3). Aproximadamente el 45% de los casos graves de hemofilia A están causados por una inversión cromosómica (v. cap. 6) que altera el gen del factor VIII. Un 5% adicional de los pacientes tienen delecciones, que en general producen una enfermedad relativamente grave. Alrededor del 10% de los heterocigotos de sexo femenino presentan valores de factor VIII inferiores al 35% y algunos de ellos son heterocigotos manifestos, con síntomas leves de hemofilia A.

La clonación del gen del factor VIII ha permitido la producción de factor VIII humano mediante métodos de DNA recombinante. Pruebas clínicas extensas pusieron de manifiesto que el factor VIII recombinante actúa con la misma eficacia que la forma procedente de donante y su uso comercial se aprobó en 1994. Evidentemente, el factor VIII recombinante tiene la ventaja de que no hay posibilidad de contaminación vírica. No obstante, al igual que en otras formas de factor VIII, el factor VIII recombinante genera producción de anticuerpos antifactor VIII en aproximadamente entre el 10 y el 15% de los pacientes. (Esta respuesta es especialmente común en los pacientes que no producen factor VIII natural.)

Otros dos trastornos de la coagulación importantes son la hemofilia B y la enfermedad de Von Willebrand. La hemofilia B, a veces denominada enfermedad de Christmas\*, es también un trastorno recesivo ligado al cromosoma X y está causado por una deficiencia del factor de coagulación IX. Este trastorno tiene una frecuencia de aproximadamente una quinta parte la de la hemofilia A y puede tratarse con factor IV de donante o recombinante. La enfermedad de Von Willebrand es un trastorno autosómico dominante de expresión altamente variable. Aunque puede afectar nada menos que al 1% de los individuos de ascendencia europea, adopta una expresión grave en menos de 1 de cada 10.000 casos. El factor de Von Willebrand, que está codificado por un gen del cromosoma 12, actúa como proteína portadora de factor VIII. Además, se une a las plaquetas y al endotelio de los vasos sanguíneos dañados, por lo que favorece la adhesión de las plaquetas a las paredes de los vasos dañados.

\* Christmas era el nombre del primer paciente observado.



## COMENTARIO CLÍNICO 5-2

**Distrofia muscular de Duchenne**

La distrofia muscular, definida como debilidad y pérdida musculares progresivas, tiene decenas de formas diferentes. De ellas, la distrofia muscular de Duchenne (DMD), llamada así en honor al neurólogo francés que ofreció la primera descripción exhaustiva en 1868, es una de las más graves y habituales. Afecta aproximadamente a 1 de cada 3.500 varones, una cifra de prevalencia similar en todos los grupos étnicos estudiados hasta la fecha.

Los síntomas de la DMD suelen ser evidentes antes de los 5 años y con frecuencia los padres advierten torpeza y debilidad muscular. En las

primeras etapas de la enfermedad es habitual la pseudohipertrofia de las pantorrillas, provocada por la infiltración de grasa y tejido conectivo en el muslo. Con el tiempo, el músculo esquelético se degenera y la mayoría de los pacientes con DMD están confinados a una silla de ruedas para los 11 años de edad. La musculatura cardíaca y respiratoria se deteriora y normalmente la muerte se produce por insuficiencia respiratoria o cardíaca. La supervivencia después de los 25 años de edad es infrecuente; poco puede hacerse para alterar el curso definitivo de la enfermedad.



A medida que las células musculares mueren, la enzima creatinincinasa (CK) se libera al torrente circulatorio. En los pacientes con DMD, la CK sérica está elevada al menos 20 veces por encima del límite superior del intervalo normal. Esta elevación puede observarse presintóticamente, antes de que se observen síntomas clínicos tales como atrofia muscular progresiva. Otros instrumentos diagnósticos tradicionales son la electromiografía, que revela potenciales de acción reducidos, y la biopsia muscular.

Las portadoras heterocigóticas de las mutaciones causantes de DMD suelen estar libres de la enfermedad, aunque entre el 8 y el 10% muestran cierto grado de debilidad muscular. Además, la CK sérica supera el percentil 95 en dos terceras partes de los heterocigotos aproximadamente.

Hasta que el gen responsable de la DMD se aisló y clonó en 1986, poco se sabía del mecanismo responsable del deterioro muscular. La clonación del gen y la identificación de su producto proteínico han hecho avanzar nuestro conocimiento de manera espectacular. El gen *DMD* abarca aproximadamente 2,5 Mb de DNA, lo que lo convierte, de lejos, en el gen más grande conocido en los humanos. Contiene 79 exones que producen un transcrito de mRNA de 14 kb. Por causa del gran tamaño de este gen, la transcripción de una molécula de mRNA puede llevar nada menos que 24 h. El mRNA se traduce en una proteína madura de 3.685 aminoácidos. El producto proteínico, denominado **distrofina**, era desconocido antes de la clonación de *DMD*. La distrofina sólo representa en torno al 0,002% de la masa proteica de una célula muscular estriada y está situada en el lado citoplásmico de la membrana celular. Aunque su función todavía se está investigando, probablemente esté implicada en el mantenimiento de la integridad estructural del citoesqueleto celular. El extremo aminoterminal de la proteína se une a la F-actina, una proteína citoesquelética clave. El extremo carboxilo de la distrofina se une a un complejo de glucoproteínas denominado **complejo distroglicano-sarcoglicano**, que cubre la mem-

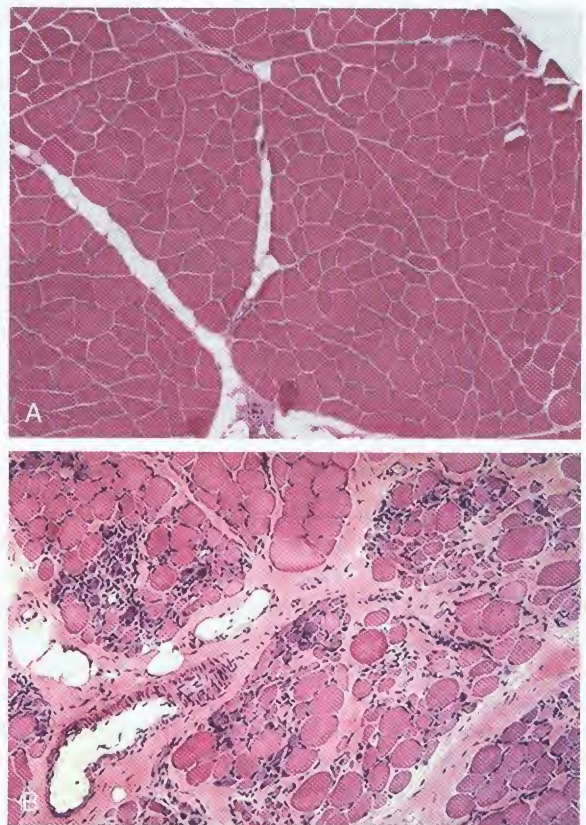
brana celular y se une a proteínas extracelulares. Así, la distrofina enlaza estos dos componentes celulares y desempeña un papel fundamental en el mantenimiento de la integridad estructural de la célula muscular. Sin distrofina, las células musculares del paciente con DMD mueren de manera gradual a medida que se ven sometidas a tensión por las contracciones musculares.

El gran tamaño del gen *DMD* ayuda a explicar su elevada tasa de mutación, de aproximadamente  $10^{-4}$  por locus por generación. Al igual que en el gen responsable de la neurofibromatosis de tipo 1, el gen *DMD* representa una diana muy amplia para la mutación. Una forma ligeramente alterada del producto del gen *DMD* se halla normalmente en las células cerebrales. Su ausencia en los pacientes con DMD ayuda a explicar por qué aproximadamente el 25% tienen un cociente de inteligencia (CI) inferior a 75. En las células cerebrales, el sitio de inicio de la transcripción se encuentra en un punto muy posterior del gen y se emplea un activador diferente. Así, el transcrito de mRNA y el producto génico resultante difieren del producto génico presente en las células musculares. Se han hallado también varios activadores adicionales, en lo que es un buen ejemplo de un único gen capaz de producir distintos productos génicos como consecuencia de una transcripción modificada.

La distrofia muscular de Becker (BMD), otra enfermedad distrofica recesiva ligada al cromosoma X, es menos grave que la forma de Duchenne. La progresión también es mucho más lenta, con un inicio que se sitúa en los 11 años de edad, de media. Un estudio puso de manifiesto que, mientras que el 95% de los pacientes con DMD se ven confinados a una silla de ruedas antes de los 12 años de edad, el 95% de los afectados de BMD lo hacen después de los 12 años de edad. Algunos nunca pierden la capacidad de caminar. La BMD es menos frecuente que la DMD y afecta en torno a 1 de cada 18.000 nacimientos de sexo masculino.



Paciente con distrofia muscular de Duchenne avanzada, con pérdida muscular grave.

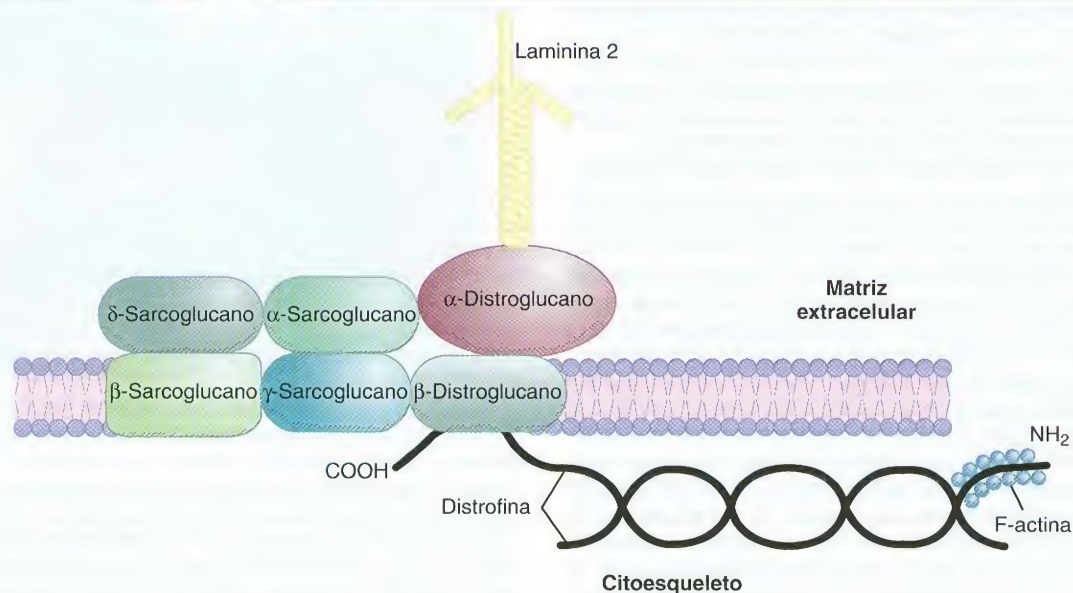


Sección transversal de los músculos gemelos de (A) un niño normal y (B) un niño con distrofia muscular de Duchenne. La fibra muscular normal está reemplazada por grasa y tejido conectivo.





## COMENTARIO CLÍNICO 5-2

**Distrofia muscular de Duchenne - (cont.)**

El terminal amino de la proteína distrofina se une a la F-actina en el citoesqueleto celular y el terminal carboxilo se une a elementos del complejo distroglucano-sarcoglucano. El último complejo de glucoproteínas cubre la membrana celular y se une a proteínas de la matriz extracelular, como la laminina.

Durante un tiempo, no se sabía con seguridad si la BMD y la DMD estaban causadas por loci diferentes ligados al cromosoma X o por mutaciones distintas en el mismo locus. La clonación de *DMD* demostró que era la segunda opción. Normalmente, ambas enfermedades tienen su origen en deleciones (el 65% de los casos de DMD y el 85% de los casos de BMD) o duplicaciones (el 6-7% de los casos de DMD y BMD) en *DMD*. Pero mientras que la gran mayoría de las deleciones y duplicaciones causantes de DMD producen cambios del marco de lectura, la mayoría de las mutaciones causantes de BMD son alteraciones dentro del marco (esto es, se suprime o duplica un múltiplo de tres bases). Sería de esperar que un cambio del marco de lectura, que tiene muchas probabilidades de producir un codón de finalización prematura (v. cap. 3) y ausencia de producto proteínico, produjera una enfermedad más grave que una alteración dentro del marco.

Las consecuencias de estas mutaciones diferentes pueden observarse en el producto génico. Aunque la distrofina está ausente en casi todos los pacientes con DMD, normalmente está presente en cantidades reducidas (o en una forma abreviada de la proteína) en los pacientes con BMD. Así,

una prueba de detección de distrofina puede ayudar a distinguir entre las dos enfermedades. Esta prueba también ayuda a distinguir ambas enfermedades de otras formas de distrofia muscular, porque varias de ellas (p. ej., diversas distrofias musculares de extremidades y cintura) tienen su origen en mutaciones de genes que codifican proteínas del complejo distroglucano-sarcoglucano, mientras que la distrofina sólo parece afectada en la BMD y la DMD.

La identificación de *DMD* ha permitido utilizar modelos murinos y caninos para la enfermedad, que están contribuyendo considerablemente a que comprendamos la forma humana de la enfermedad. Por ejemplo, un fármaco de molécula pequeña, el PTC124, hace que los ribosomas sigan leyendo tras los codones finalizadores prematuros y ha arrojado resultados prometedores en modelos murinos. En estos momentos se está probando en ensayos clínicos con humanos. Además, los trabajos sobre terapia génica para la DMD están avanzando (v. cap. 13). Sin embargo, dado que están afectados todos los músculos del cuerpo, incluyendo el corazón, este tipo de tratamiento se enfrenta a dificultades formidables.

Dado que las mujeres heredan dos copias del cromosoma X, pueden ser homocigotas para un alelo causante de enfermedad en un locus determinado, heterocigotas en el locus u homocigotas para el alelo normal en el locus. De este modo, los loci ligados al cromosoma X en las mujeres son muy similares a los loci autosómicos. Sin embargo, para la mayoría de los loci ligados al cromosoma X, sólo hay una copia activa del alelo en una célula somática individual (debido a la inactivación del cromosoma X). Esto significa que alrededor de la mitad de las células de una mujer heterocigótica expresarán el alelo de la enfermedad y la otra mitad expresarán el alelo normal.

Así, al igual que en los rasgos autosómicos recesivos, el heterocigoto producirá alrededor del 50% de la cantidad normal del producto génico. Normalmente es suficiente para un fenotipo normal. La situación es otra en el caso de los varones, que son hemicigóticos para el cromosoma X. Si un varón hereda

un gen patológico recesivo en el cromosoma X, estará afectado por la enfermedad, porque el cromosoma Y no tiene un alelo normal para compensar los efectos del alelo de la enfermedad.

Una enfermedad recesiva ligada al cromosoma X con una frecuencia génica  $q$  se observará en una fracción  $q$  de varones. Esto se debe a que los varones, al tener sólo un cromosoma X, manifestarán la enfermedad si su cromosoma X contiene la mutación causante de la enfermedad. Las mujeres, que necesitan dos copias del alelo mutante para expresar la enfermedad, mostrarán una frecuencia de la enfermedad de sólo  $q^2$ , como en las enfermedades autosómicas recesivas. Por ejemplo, la hemofilia A (v. comentario clínico 5-1) está presente aproximadamente en 1 de cada 10.000 varones en algunas poblaciones. Así, en un grupo de 10.000 cromosomas X masculinos, uno contendrá la mutación causante de la enfermedad ( $q = 0,0001$ ). Los homocigotos de sexo femenino afectados son casi inexis-



## CUADRO 5-1

## Visión del color: biología molecular y evolución

La visión humana depende de un sistema de células fotorreceptoras retinianas, el 95% de las cuales aproximadamente son **bastones**. Contienen rodopsina, una proteína que absorbe luz y nos permite ver en condiciones de poca luz. Además, la retina contiene tres clases de conos retinianos, en los que las proteínas absorbentes de luz (opsinas) reaccionan a las longitudes de onda de la luz correspondientes a los tres colores primarios: rojo, verde y azul. La visión del color depende de la presencia de los cuatro tipos celulares. Dado que los tres colores principales están implicados, se dice que la visión del color normal es **tricromática**.

La visión del color humana tiene muchos defectos conocidos. Los más frecuentes son los que afectan a la percepción de los colores rojo y verde y desde 1911 se sabe que se heredan de manera recesiva ligada al cromosoma X. Por tanto, son mucho más comunes en varones que en mujeres. Se observan diferentes formas de daltonismo rojo-verde aproximadamente en el 8% de los varones europeos, el 4-5% de los varones asiáticos y el 1-4% de los varones africanos y nativos americanos. El 2% de los varones europeos son **dicrómatas**: son incapaces de percibir uno de los colores primarios, normalmente el rojo o el verde. La incapacidad de percibir el verde se denomina **deuteranopía**, y la incapacidad de percibir el rojo es la **protanopía**. En torno al 6% de los varones europeos pueden detectar el verde y el rojo, pero con una percepción alterada de los tonos relativos de estos colores. Se denominan trastornos **deuteranómalo** y **protanómalo**, respectivamente.

Por fortuna, se había clonado el gen que codifica la rodopsina en el ganado. Aun cuando los humanos y el ganado están separados por millones de años de evolución, sus proteínas de rodopsina todavía comparten aproximadamente el 40% de la secuencia de aminoácidos. Por tanto, el gen de la rodopsina del ganado (bovino) podía usarse como sonda para una secuencia similar de DNA en el genoma humano. Una parte del gen de la rodopsina bovina pasó a forma monocatenaria, se marcó radiativamente y se hibridó con DNA humano (de una manera muy similar al empleo de las sondas en la técnica de Southern [v. cap. 3]). Se utilizaron condiciones de hibridación de baja restricción: la temperatura y otras condiciones se manipularon para que se produjera el emparejamiento de bases complementarias a pesar de las diferencias existentes entre las secuencias de las dos especies. De este modo, el gen de la rodopsina humana fue identificado y mapeado en el cromosoma 3.

El paso siguiente consistió en usar el gen de la rodopsina humana como sonda para identificar los genes de opsina de los conos retinianos. Cada una de las secuencias de aminoácidos de la opsina de los conos retinianos tiene una similitud del 40-45% con la secuencia de aminoácidos de la rodopsina humana. Con el uso del gen de la rodopsina como sonda, la opsina sensible al azul se identificó y mapeó en el cromosoma 7. Se esperaba que este gen estuviera situado en un autosoma, ya que las variantes de la sensibilidad al azul se heredan de manera autosómica recesiva. De esta manera se identificaron también los genes para las opsinas sensibles al rojo



A, Imagen percibida por una persona con visión del color normal. B, Percepción prevista por una persona con protanopía, una forma de daltonismo rojo-verde. Copyright George V. Kelvin.

Es evidente que los dicrómatas no son realmente daltónicos, porque pueden percibir una gama bastante amplia de colores diferentes. El verdadero daltonismo (**monocromatismo**, la capacidad de percibir sólo un color) es mucho menos frecuente, ya que afecta aproximadamente a 1 de cada 100.000 personas. Existen dos formas principales de visión monocromática. La **monocromatismo de bastones** es un trastorno autosómico recesivo en el cual toda la función visual está desempeñada por los bastones. El **monocromatismo de conos azules** es un trastorno recesivo ligado al cromosoma X en el cual están ausentes tanto los conos rojos como los conos verdes.

La clonación de los genes responsables de la percepción del color ha revelado varios hechos interesantes sobre la biología y la evolución de la visión del color en los humanos. En la década de 1980, Jeremy Nathans y colaboradores razonaron que las opsinas de los cuatro tipos de células fotorreceptoras podrían tener secuencias similares de aminoácidos, porque desempeñan funciones parecidas. Así, las secuencias de DNA que codifican estas proteínas también deben ser similares. Pero ninguno de estos genes se había localizado y se ignoraba la naturaleza precisa de los productos proteínicos. ¿Cómo podían localizar estos genes?

y el verde y, como se esperaba, se descubrió que se encontraban en el cromosoma X. Los genes para el rojo y el verde son muy similares, ya que comparten el 98% de la secuencia de DNA.

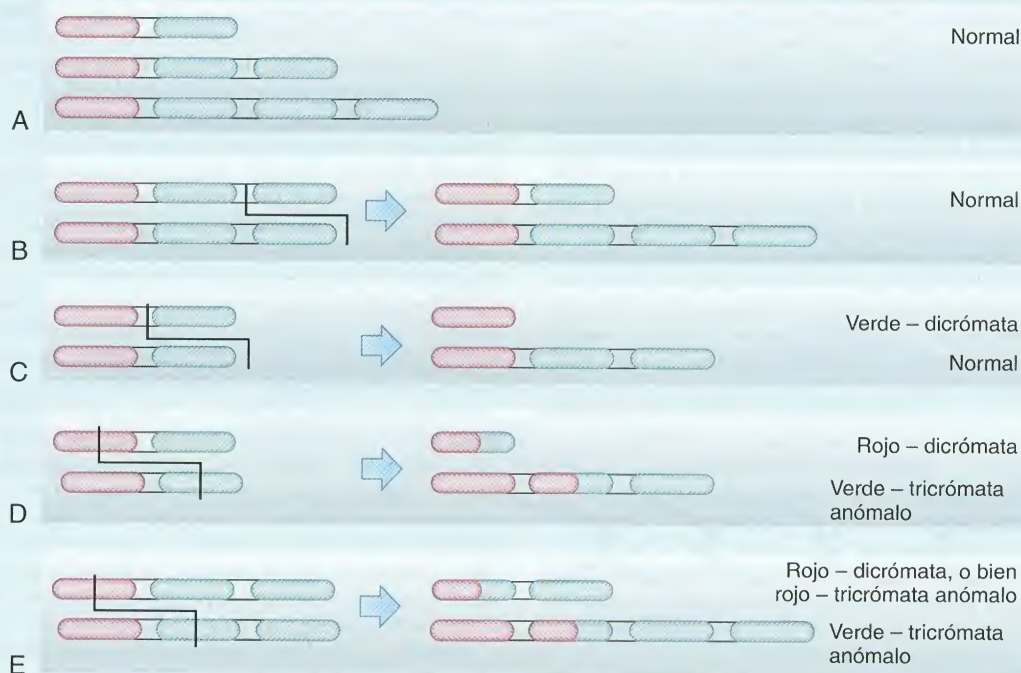
En un primer momento, muchos investigadores esperaban que las personas con defectos de la visión del color mostraran la gama habitual de delecciones y mutaciones de sentido erróneo y finalizadas presentes en otros trastornos. Pero estudios posteriores revelaron algunas sorpresas. Se halló que los genes de la opsina para el rojo y el verde están situados uno al lado del otro en el brazo largo distal del cromosoma X y que las personas normales sólo tienen una copia del gen para el rojo, pero entre una y varias copias del gen para el verde. Los múltiples genes para el verde tienen una secuencia de DNA idéntica en un 99,9% y la presencia de múltiples copias de estos genes no afecta a la percepción del color porque sólo el gen para el rojo y el primer gen para el verde están expresados en la retina. No obstante, cuando no hay genes para el verde, se produce **deuteranopía**. Las personas que no tienen el único gen para el rojo sufren **protanopía**.

El aspecto especial de estas delecciones es que son consecuencia de un **entrecruzamiento desigual** durante la meiosis. A diferencia del entrecruzamiento ordinario, en el cual se intercambian segmen-



CUADRO 5-1

## Visión del color: biología molecular y evolución (cont.)



A, Los individuos normales tienen un gen para el rojo y entre uno y varios genes para el verde. B, El entrecruzamiento desigual (o recombinación no homóloga) causa una variación normal en el número de los genes para el verde. C, El entrecruzamiento desigual puede producir un dicrómata para el verde sin genes para este color (deuteranopía). D, El entrecruzamiento desigual que tiene lugar en los genes para el rojo y el verde puede producir un dicrómata para el rojo (protanopía) o un tricrómata anómalo para el verde (deuteranomalía). E, Los entrecruzamientos en los genes para el rojo y el verde también pueden producir tricrómatas anómalos (protanomalía). El grado de percepción del color rojo y verde depende de dónde tiene lugar el entrecruzamiento en los genes. (Modificado de Nathans J, Merbs SL, Sung C, et al. *The genes for color vision*. *Sci Am*. 1989;260:42-9.)

tos iguales de cromosomas (v. cap. 2), el entrecruzamiento desigual provoca una pérdida de material cromosómico en un homólogo cromosómico y ganancia de material en el otro. Al parecer, el entrecruzamiento desigual está facilitado por la elevada similitud de la secuencia de DNA entre los genes para el rojo y el verde. Es relativamente fácil que el aparato celular cometa un error a la hora de decidir dónde debe tener lugar el entrecruzamiento. Así, una mujer con un gen para el rojo y dos genes para el verde podría producir un gameto con un gen para el rojo y un gen para el verde y otro gameto con un gen para el rojo y tres genes para el verde. El entrecruzamiento desigual también podría producir gametos con ninguna copia de un gen, lo que provoca protanopía o deuteranopía.

El entrecruzamiento desigual explica también la visión del color protanómala y deuteranómala. Aquí, el entrecruzamiento tiene lugar en los genes para el rojo y el verde, resultando en nuevos cromosomas con genes híbridos (p. ej., una parte del gen para el rojo se fusiona con una parte del gen para el verde). El cociente relativo de los componentes rojos y verdes de estos genes de fusión determina el grado y la naturaleza de la anomalía roja-verde.

Dado que los genes de la opsina tienen secuencias de DNA similares y llevan a cabo funciones parecidas, pertenecen a una fa-

milia de genes, igual que los genes de la globina (v. cap. 3). Esto indica que han evolucionado a partir de un único gen ancestral que, con el tiempo, se duplicó y divergió para codificar proteínas distintas pero emparentadas. Se hallan evidencias de este proceso al comparar estos genes en los humanos y otras especies. Puesto que los genes de la opsina para el rojo y el verde ligada al cromosoma X muestran un grado muy elevado de similitud de la secuencia de DNA, estos dos genes serían el resultado de la duplicación más reciente. En realidad, los humanos comparten los cuatro genes de la opsina con los simios y los monos del Viejo Mundo, pero los monos del Nuevo Mundo, menos emparentados, sólo tienen un gen de opsina en los cromosomas X. Por tanto, es probable que la duplicación rojo-verde tuviera lugar en algún momento posterior a la división de los monos del Nuevo y el Viejo Mundo, que se produjo hace unos 30 o 40 millones de años. Comparaciones similares sitúan la división de los genes de la opsina ligados al cromosoma X y autosómicos hace aproximadamente 500 millones de años. Y por último, las comparaciones con la mosca de la fruta, *Drosophila melanogaster*, indican que la duplicación que dio lugar a los genes del pigmento visual de los bastones y los conos pueden haber tenido lugar hace nada menos que 1.000 millones de años.

tentes, porque  $q^2 = 0,00000001$ , o 1 de cada 100.000.000. Este ejemplo demuestra que, en general, los varones están afectados con mayor frecuencia por las enfermedades recesivas ligadas al cromosoma X que las mujeres, y que esta diferencia es tanto más pronunciada cuanto más rara es la enfermedad.

Dado que las mujeres tienen dos copias del cromosoma X y los varones sólo una (hemicigosidad), las enfermedades recesivas ligadas al cromosoma X son mucho más frecuentes en los varones que en las mujeres.



TABLA 5-1

## Ejemplos adicionales de trastornos recesivos ligados al cromosoma X

Nombre	Gen	Características clínicas
Retinosisis juvenil	<i>RS1</i>	Deterioro visual progresivo causado por la rotura de la capa de fibra óptica de la retina; inicio en la primera o segunda década de vida; deterioro normalmente de entre 20/60 y 20/120
Discondrosteosis de Leri-Weill	<i>SHOX</i>	Deformidad de Madelung del radio y el cúbito; mesomelia (acortamiento de los antebrazos y las piernas inferiores); estatura baja
ATR-X	<i>ATRX</i>	Retraso mental; anomalías genitales; y $\alpha$ -talasemia sin anomalías del complejo génico de la $\alpha$ -globina
Hipoplasia ectodérmica hipohidróica	<i>EDA</i>	Sudoración reducida e intolerancia al calor; cabello, pestañas y cejas escasos y de color poco intenso; dientes anormales o ausentes; infecciones recidivantes de las vías respiratorias altas
Raquitismo resistente a la vitamina D	<i>PHEX</i>	Hipofosfatemia debida a reducción de la reabsorción renal del fosfato; estatura baja; piernas arqueadas; mala formación de los dientes
Síndrome de Aarskog-Scott (displasia faciogenital)	<i>FGD1</i>	Estatura baja; hipertelorismo; anomalías genitales
Fisura palatina con anquiloglosia	<i>TBX22</i>	Fisura palatina con o sin anquiloglosia (frenillo corto)
Enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher	<i>PLP1</i>	Defecto de la mielinación; normalmente se manifiesta en la primera infancia; caracterizada por nistagmo, hipotonía, espasticidad, muerte prematura
Diabetes insípida nefrótica	<i>AVPR2</i>	Respuesta alterada a la hormona antidiurética que provoca incapacidad de concentrar orina, polidipsia (sed excesiva), poliuria (producción excesiva de orina)
Trastornos del espectro otopalatodigital	<i>FLNA</i>	Displasia esquelética que puede ser entre leve y mortal; varones con afectación más grave que las mujeres

Las genealogías para las enfermedades recesivas ligadas al cromosoma X muestran varias características que las distinguen de las genealogías para las enfermedades autosómicas dominantes y recesivas (fig. 5-3). Como se acaba de mencionar, el rasgo es mucho más frecuente en los varones que en las mujeres. Puesto que un padre sólo puede transmitir un cromosoma Y a su hijo, los genes ligados al cromosoma X no se transmiten de padre a hijo. (En cambio, puede observarse transmisión de padre a hijo en los alelos de enfermedades autosómicas.) Un alelo de enfermedad ligada al cromosoma X puede transmitirse a través de una serie de mujeres heterocigóticas fenotípicamente normales, con lo que parece que se salte generaciones. El gen se transmite de un padre afectado a todas sus hijas, quienes, como portadoras, lo transmiten aproximadamente a la mitad de sus hijos, que están afectados.

**La herencia recesiva ligada al cromosoma X se caracteriza por ausencia de transmisión de padre a hijo, saltos de generaciones cuando los genes se transmiten a través de mujeres portadoras y predominio de varones afectados.**

El tipo de emparejamiento más frecuente con el que se transmiten genes recesivos ligados al cromosoma X es la combinación de una mujer portadora y un varón normal. La madre portadora transmitirá el gen de la enfermedad a la mitad de sus hijos y la mitad de sus hijas, de media. Tal como se muestra en la figura 5-4, aproximadamente la mitad de las hijas de este tipo de emparejamiento serán portadoras, y la otra mitad serán normales. La mitad de los hijos serán normales, y la mitad, de media, tendrán la enfermedad.

El otro tipo de emparejamiento habitual es el de un padre afectado y una madre homocigótica no afectada (fig. 5-5). Aquí, todos los hijos serán normales porque el padre sólo puede transmitirles el cromosoma Y. Puesto que todas las hijas reciben el cromosoma X del padre, todas serán portadoras heterocigóticas. Ninguno de los descendientes manifestará la enfermedad, sin embargo. Dado que el padre transmitirá el cromosoma X a sus hijas y no puede transmitírselo a sus hijos, estos riesgos, a diferencia de los que se mencionan en el párrafo anterior, son cifras exactas y no estimaciones de probabilidad.

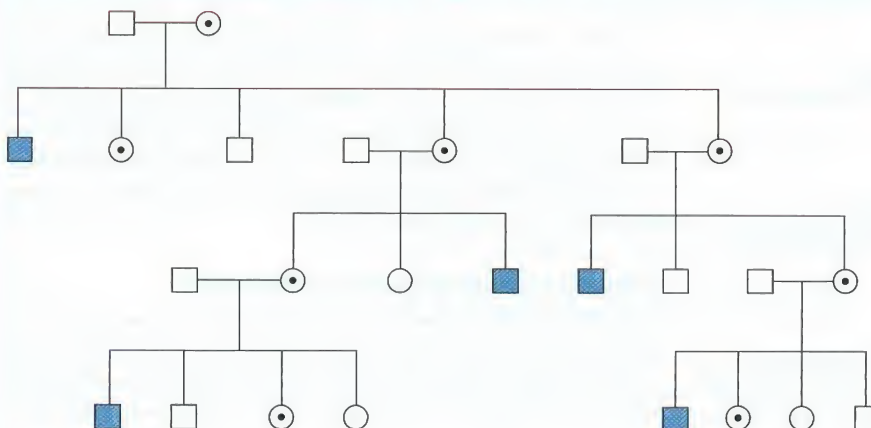


FIGURA 5-3

Genealogía que muestra la herencia de un rasgo recesivo ligado al cromosoma X. Los símbolos coloreados representan a los individuos afectados y los símbolos punteados, a los portadores heterocigóticos.



		Madre		
		$X_1$	$X_2$	
Padre	$X_1$	$X_1X_1$	$X_1X_2$	Hijas: 50% normales, 50% portadoras
	Y	$X_1Y$	$X_2Y$	
				Hijos: 50% normales, 50% afectados

FIGURA 5-4

Representación en un cuadro de Punnett del emparejamiento de una mujer heterocigótica portadora del gen de una enfermedad recesiva ligada al cromosoma X con un varón normal.  $X_1$ , cromosoma con alelo normal;  $X_2$ , cromosoma con alelo de la enfermedad.

Un tipo de unión menos frecuente es el de un padre afectado y una madre portadora (fig. 5-6). La mitad de las hijas serán portadoras heterocigóticas, y la otra mitad, de media, serán homocigóticas para el gen de la enfermedad y por tanto estarán afectadas. La mitad de los hijos serán normales y la otra mitad estarán afectados. Puede parecer que se ha producido una transmisión de padre a hijo de la enfermedad, pero en realidad el hijo afectado ha recibido el alelo patológico de su madre.

**Los riesgos de recidiva de los trastornos recesivos ligados al cromosoma X son más complejos que los de los trastornos autosómicos. El riesgo depende del genotipo de cada progenitor y del sexo de sus hijos.**

En ocasiones, mujeres que heredan una única copia de un alelo de enfermedad recesiva ligada al cromosoma X pueden estar afectadas por la enfermedad. Imaginemos un embrión de sexo femenino que ha recibido un alelo normal del factor

		Madre		
		$X_1$	$X_1$	
Padre	$X_2$	$X_2X_1$	$X_2X_1$	Hijas: 100% portadoras
	Y	$X_1Y$	$X_1Y$	
				Hijos: 100% afectados

FIGURA 5-5

Representación en un cuadro de Punnett del emparejamiento de una mujer normal con un varón afectado por una enfermedad recesiva ligada al cromosoma X.  $X_1$ , cromosoma con alelo normal;  $X_2$ , cromosoma con alelo de la enfermedad.

		Madre		
		$X_1$	$X_2$	
Padre	$X_2$	$X_2X_1$	$X_2X_2$	Hijas: 50% afectadas, 50% portadoras
	Y	$X_1Y$	$X_2Y$	
				Hijos: 50% normales, 50% afectados

FIGURA 5-6

Representación en un cuadro de Punnett del emparejamiento de una mujer portadora con un varón afectado por una enfermedad recesiva ligada al cromosoma X.  $X_1$ , cromosoma con alelo normal;  $X_2$ , cromosoma con alelo de la enfermedad.

de coagulación VIII de un progenitor y un alelo mutado del factor de coagulación VIII del otro. Normalmente, la inactivación del cromosoma X resultaría en cantidades aproximadamente iguales de células con los cromosomas X paterno y materno activos. En este caso, la mujer portadora produciría en torno al 50% de la cantidad normal de factor VIII y sería fenotípicamente normal. No obstante, dado que la inactivación del cromosoma X es un proceso aleatorio, a veces resulta una mujer heterocigótica en la que casualmente casi todos los cromosomas X activos son los que contienen la mutación causante de enfermedad. Estas mujeres muestran hemofilia A y se las denomina heterocigotas afectadas ya que expresan la enfermedad. Ya que estas mujeres suelen mantener al menos una pequeña proporción de cromosomas X normales activos, tienden a mostrar una afectación relativamente leve. Por ejemplo, aproximadamente el 5% de las mujeres que son heterocigotas para una mutación del factor VIII experimentan hemofilia leve debido a una deficiencia del factor VIII.

**Dado que la inactivación del cromosoma X es un proceso aleatorio, en algunos heterocigotos de sexo femenino se inactivan la mayoría de los cromosomas X normales en las células. Estos heterocigotos manifiestos suelen estar levemente afectados.**

Más raramente, se han observado mujeres que tienen un único cromosoma X (síndrome de Turner) con enfermedades recesivas ligadas al cromosoma X como la hemofilia A. Las mujeres también pueden estar afectadas por enfermedades recesivas ligadas al cromosoma X como consecuencia de translocaciones o deleciones del material del cromosoma X (v. cap. 6). Estos sucesos son infrecuentes.

### Herencia dominante ligada al cromosoma X

Las enfermedades dominantes ligadas al cromosoma X son más escasas y menos prevalentes que las enfermedades recesivas ligadas al cromosoma X. Un ejemplo de enfermedad dominante ligada al cromosoma X es el raquitismo hipofosfa-



témico, en el cual los riñones tienen alterada la capacidad de reabsorber fosfato. Esto provoca una osificación anormal, con arqueamiento y deformación de los huesos (raquitismo). Otro ejemplo es la incontinencia pigmentaria de tipo 1, un trastorno caracterizado por una pigmentación cutánea anormal, dientes cónicos o ausentes y anomalías oculares y, en algunos casos, neurológicas. Este trastorno sólo se da en mujeres. Se cree que los varones hemicigóticos sufren una afectación tan grave que no sobreviven hasta el nacimiento. En general, las mujeres heterocigóticas, que tienen un cromosoma X normal, tienden a mostrar una expresión más leve de los rasgos dominantes ligados al cromosoma X (igual que los heterocigotos para la mayoría de los genes de enfermedades autosómicas dominantes sufren una afectación menos grave que los homocigotos).

La herencia dominante ligada al cromosoma X también se observa en el síndrome de Rett, un trastorno del desarrollo neurológico que se observa en 1 de cada 10.000 mujeres y en una proporción muy inferior de varones, la mayoría de los cuales no sobreviven hasta el nacimiento. El síndrome de Rett se caracteriza por comportamiento autista, retraso mental, convulsiones y ataxia de la marcha. La gravedad de este trastorno varía sustancialmente entre las mujeres afectadas, en reflejo de los efectos de la inactivación aleatoria del cromosoma X: en las mujeres con afectación leve, se han inactivado al azar un gran porcentaje de los cromosomas X que contienen la mutación causante de la enfermedad. Aproximadamente el 95% de los casos de síndrome de Rett clásico están causados por mutaciones del gen *MECP2*, y la mayoría de estas mutaciones son sucesos *de novo* que se dan en la línea germinal paterna (lo que concuerda con una tasa de mutación superior en la formación de gametos masculinos, como se comenta en el cap. 3). El producto proteínico codificado por *MECP2* se une a las secuencias CG metiladas presentes en las regiones 5' de otros genes. Tras unirse a estas secuencias, la proteína ayuda a reclutar otras proteínas que reprimen la transcripción mediante la condensación de la cromatina. Las mutaciones de pérdida de función de *MECP2* provocan la expresión inadecuada de genes que se cree intervienen en el desarrollo cerebral.

En la figura 5-7 se ilustra una genealogía con herencia dominante ligada al cromosoma X. Al igual que en las enfermedades autosómicas dominantes, una persona sólo tiene que

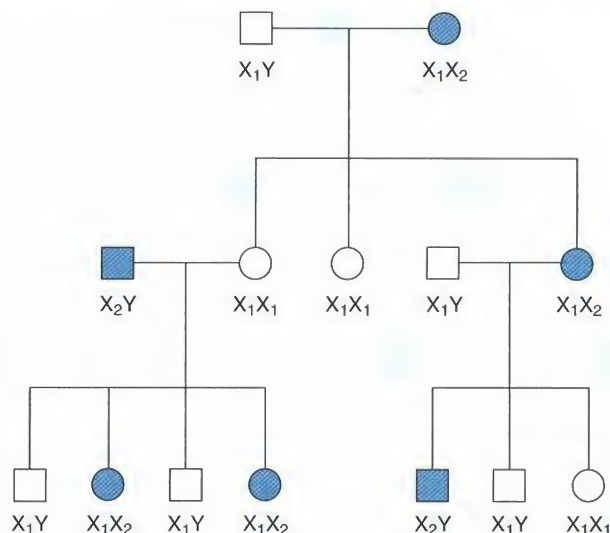


FIGURA 5-7

Genealogía que demuestra la herencia de un rasgo dominante ligado al cromosoma X.  $X_1$ , cromosoma con alelo normal;  $X_2$ , cromosoma con alelo de la enfermedad.

heredar una única copia de un gen de enfermedad dominante ligada al cromosoma X para manifestar el trastorno. Dado que las mujeres tienen dos cromosomas X, cada uno de los cuales es un posible portador del gen de la enfermedad, están afectadas aproximadamente el doble que los varones (a menos que el trastorno sea mortal en los varones, como en la incontinencia pigmentaria). Los padres afectados no pueden transmitir el rasgo a sus hijos varones. Todas sus hijas deben heredar el gen de la enfermedad, así que todas están afectadas. Las mujeres afectadas suelen ser heterocigotas y, por tanto, tienen una probabilidad del 50% de transmitir el alelo de la enfermedad a sus hijas e hijos. Las características de la herencia dominante y recesiva ligada al cromosoma X se resumen en la tabla 5-2. Como se ha mencionado anteriormente, la distinción entre estas categorías puede estar difusa debido a la penetrancia incompleta en los heterocigotos de las mutaciones dominantes ligadas al cromosoma X y a la presencia de enfermedad en heterocigotos para mutaciones recesivas ligadas al cromosoma X (heterocigotos afectados).

TABLA 5-2

Comparación de las principales características de los patrones de herencia dominante y recesiva ligada al cromosoma X\*

Característica	Dominante ligada al cromosoma X	Recesiva ligada al cromosoma X
Riesgo de recurrencia para emparejamiento de mujer heterocigótica × varón normal	50% de los hijos varones afectados; 50% de las hijas afectadas	50% de los hijos varones afectados; 50% de hijas portadoras heterocigóticas
Riesgo de recurrencia para emparejamiento de varón afectado × mujer normal	0% de los hijos varones afectados; 100% de las hijas afectadas	0% de los hijos varones afectados; 100% de hijas portadoras heterocigóticas
Patrón de transmisión	Vertical; el fenotipo de la enfermedad está presente generación tras generación	Pueden observarse saltos de generaciones, que representan transmisión a través de mujeres portadoras
Proporción por sexos	Doble de mujeres afectadas que de varones afectados (a menos que la enfermedad sea mortal en estos últimos)	Prevalencia mucho mayor de varones afectados; las mujeres homocigóticas afectadas son infrecuentes
Otros	No se observa transmisión entre varones; la expresión es menos grave en los heterocigotos de sexo femenino que en los varones afectados	No se observa transmisión entre varones; puede haber heterocigotos manifiestos de sexo femenino

\*Compárese con los patrones de herencia para las enfermedades autosómicas que se dan en la tabla 4-1.



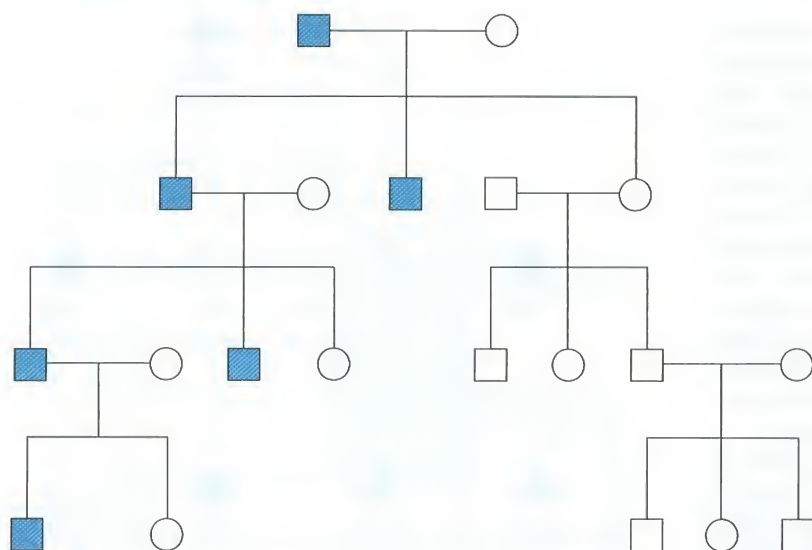


FIGURA 5-8

Genealogía que demuestra la herencia de un rasgo ligado al cromosoma Y. La transmisión tiene lugar exclusivamente de varón a varón.

Las enfermedades dominantes ligadas al cromosoma X muestran unos patrones de herencia característicos. Son el doble de frecuentes en las mujeres que en los varones, el salto de generaciones es raro y no hay transmisión de padre a hijo.

### Herencia ligada al cromosoma Y

Aunque consiste en unos 60 Mb de DNA, el cromosoma Y contiene un número de genes relativamente pequeño. Sólo se han identificado unas decenas de genes ligados al cromosoma Y, u *holándricos*. Éstos incluyen el gen que inicia la diferenciación del embrión a varón (v. cap. 6), varios genes que codifican factores de espermatogénesis específica de los testículos y un antígeno de histocompatibilidad menor (denominado HY). Varios genes de mantenimiento (*housekeeping*) están situados en el cromosoma Y, y todos tienen homólogos que escapen a la inactivación en el cromosoma X. La transmisión de los rasgos ligados al cromosoma Y se produce estrictamente de padre a hijo (fig. 5-8).

### RASGOS LIMITADOS E INFLUIDOS POR EL SEXO

A veces hay confusión acerca de los rasgos que están ligados al sexo y los que están limitados o influidos por el sexo. Un rasgo limitado por el sexo sólo se da en uno de los sexos, debido, por ejemplo, a las diferencias anatómicas. Los defectos uterinos o testiculares hereditarios serían ejemplos de ello. Un buen ejemplo de un rasgo influido por el sexo es la alopecia androgénica, que se da tanto en varones como en mujeres pero que es mucho más frecuente en los varones. Esto se debe en parte a las diferencias sexuales en las concentraciones de hormonas. Contrariamente a la creencia generalizada, la alopecia androgénica no está estrictamente ligada al cromosoma X, aunque la variación en el gen del receptor de andrógenos ligado al cromosoma X está asociada a la calvicie. Se cree que también hay genes autosómicos que influyen en la alopecia androgénica, lo que ayuda a explicar la aparente transmisión de padre a hijo de este rasgo.

### HERENCIA MITOCONDRIAL

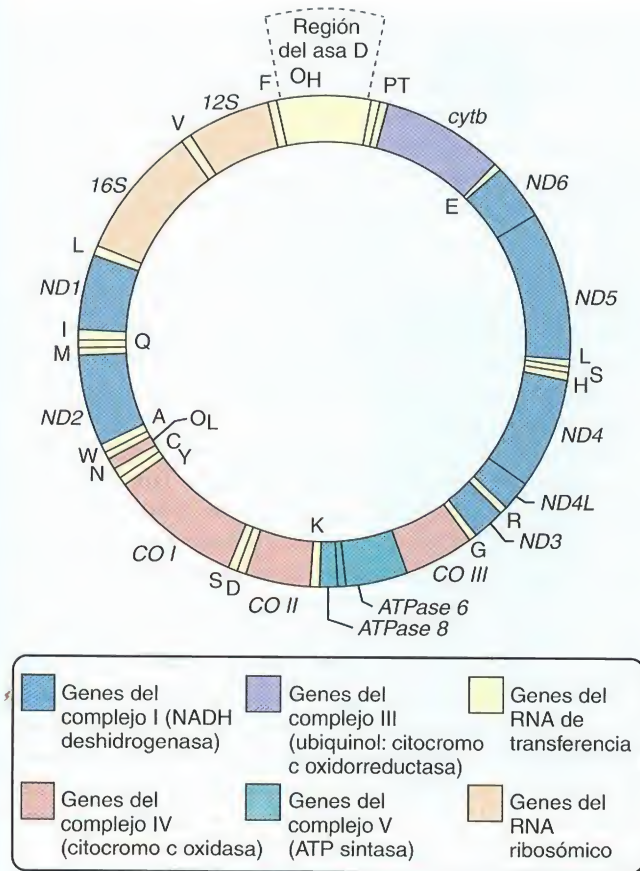
La gran mayoría de las enfermedades genéticas están causadas por defectos del genoma nuclear. No obstante, un número pequeño pero significativo de enfermedades pueden estar causadas por mutaciones del DNA mitocondrial. Debido a las propiedades únicas de las mitocondrias, estas enfermedades muestran modos de herencia característicos y un elevado grado de variabilidad fenotípica.

Cada célula humana contiene varios centenares de mitocondrias o más en el citoplasma. A través del complejo proceso de la fosforilación oxidativa, estos orgánulos producen adenosintrifosfato (ATP), la fuente de energía esencial para el metabolismo celular. Así, las mitocondrias tienen una importancia fundamental para la supervivencia celular.

Las mitocondrias cuentan con sus propias moléculas de DNA, que aparecen en varias copias por orgánulo y consisten en 16.569 pares de bases dispuestas en una molécula circular bicatenaria (fig. 5-9). El genoma mitocondrial codifica dos RNA ribosómicos (rRNA), 22 RNA de transferencia (tRNA) y 13 polipéptidos implicados en la fosforilación oxidativa. (Otros 90 genes de DNA nuclear aproximadamente codifican también polipéptidos que son transportados a las mitocondrias para participar en la fosforilación oxidativa.) La transcripción del DNA mitocondrial (mtDNA) tiene lugar en la mitocondria, independientemente del núcleo. A diferencia de los genes nucleares, los genes de mtDNA no contienen intrones. Al estar situado en el citoplasma, el mtDNA se hereda exclusivamente por vía materna (fig. 5-10). Los varones no transmiten mtDNA a su descendencia porque los espermatozoides sólo contienen un pequeño número de moléculas de mtDNA, que no se incorporan al embrión en desarrollo. (Se ha observado un caso aislado de transmisión paterna de una mutación del DNA mitocondrial, pero estos sucesos parecen ser extremadamente infrecuentes.)

La tasa de mutación del mtDNA es unas 10 veces superior a la del DNA nuclear. Esto se debe a la relativa ausencia de mecanismos de reparación del DNA en el mtDNA y también a los daños producidos por los radicales libres de oxígeno que se liberan durante el proceso de fosforilación oxidativa.




**FIGURA 5-9**

Genoma del DNA mitocondrial circular. Se muestran las ubicaciones de los genes codificadores de proteínas (para nicotinamida adenindinucleótido [NADH] deshidrogenasa, citocromo c oxidasa, citocromo c oxidorreductasa y adenosintrifosfato [ATP] sintasa), así como las ubicaciones de los dos genes de RNA ribosómico y 22 genes de RNA de transferencia (designados por una única letra). Se indican los orígenes de la replicación de las cadenas pesadas (OH) y ligeras (OL) y el asa D no codificante (también denominada región de control). (Modificado a partir de MITOMAP: A Human Mitochondrial Genome Database. <http://www.mitomap.org>, 2008.)

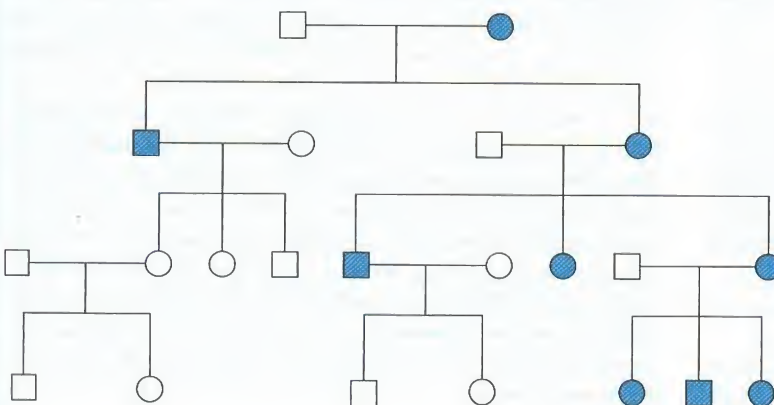
Puesto que cada célula contiene una población de moléculas de mtDNA, una única célula puede albergar algunas moléculas que contienen una mutación del mtDNA y otras moléculas que no la tienen. Esta heterogeneidad en la composición del DNA, denominada **heteroplasmia**, representa una importante causa de expresión variable de las enfermedades mitocondria-

les. Cuanto mayor es el porcentaje de moléculas de mtDNA mutante, más grave es la expresión de la enfermedad. Cuando las células se dividen, pueden producirse alteraciones en el porcentaje de alelos mutantes debido a la variación casual (idéntica en concepto a la deriva genética, descrita en el cap. 3) o a una ventaja selectiva (p. ej., las delecciones producen una molécula de mtDNA más corta que puede replicarse con mayor rapidez que la molécula de longitud completa).

Cada tipo de tejido requiere una cantidad determinada de ATP para su funcionamiento normal. Aunque puede tolerarse cierta variación en las concentraciones de ATP, normalmente hay un umbral por debajo del cual las células empiezan a degenerar y morir. Los sistemas orgánicos con grandes necesidades de ATP y umbrales elevados tienden a ser los más afectados por las enfermedades mitocondriales. Por ejemplo, el sistema nervioso central consume en torno al 20% de la producción de ATP del cuerpo y, por tanto, a menudo está afectado por las mutaciones del mtDNA.

Al igual que los trastornos de la globina, los trastornos mitocondriales pueden clasificarse en función del tipo de mutación causante. Las mutaciones de cambio de sentido (*missense*) en los genes del mtDNA codificantes de proteínas causan una de las enfermedades más conocidas del mtDNA, la neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON, del inglés *Leber hereditary optic neuropathy*). Esta enfermedad, que afecta aproximadamente a 1 de cada 10.000 personas, se caracteriza por una pérdida rápida de visión en el campo visual central como consecuencia de la muerte del nervio óptico. Normalmente se inicia en la tercera década de vida y es irreversible. La heteroplasmia es mínima en la LHON, por lo que la expresión tiende a ser relativamente uniforme y las genealogías de este trastorno suelen mostrar un claro patrón de herencia mitocondrial.

Las mutaciones de una única base en un gen de tRNA pueden provocar síndrome de epilepsia mioclónica con fibras rojas desestructuradas (MERRF, del inglés *myoclonic epilepsy with ragged-red fiber syndrome*), un trastorno que se caracteriza por epilepsia, demencia, ataxia (movimiento muscular descoordinado) y miopatía (enfermedad muscular). El MERRF está caracterizado por mtDNA heteroplásmico y por tanto tiene una expresión muy variable. Otro ejemplo de enfermedad mitocondrial causada por una mutación de una única base de tRNA son los episodios de encefalopatía mitocondrial y pseudoictus (MELAS, del inglés *mitochondrial encephalomyopathy and stroke-like*). Como el MERRF, el MELAS es heteroplásmico y de expresión muy variable.


**FIGURA 5-10**

Genealogía que ilustra la herencia de una enfermedad causada por una mutación del DNA mitocondrial. Sólo las mujeres pueden transmitir la mutación de la enfermedad a su descendencia. En esta genealogía se muestra una penetrancia completa de la mutación causante de enfermedad, aunque muchas veces la heteroplasmia provoca una penetrancia incompleta de las enfermedades mitocondriales.



La última clase de mutaciones del mtDNA consiste en duplicaciones y deleciones. Éstas pueden producir enfermedad de Kearns-Sayre (debilidad muscular, lesiones cerebelosas e insuficiencia cardíaca), síndrome de Pearson (insuficiencia pancreática infantil, pancitopenia y acidosis láctica) y oftalmoplejía externa progresiva crónica (CPEO, del inglés *chronic progressive external ophthalmoplegia*). Hasta la fecha, las mutaciones causantes de enfermedad presentes en el mtDNA incluyen más de 100 mutaciones puntuales y más de 100 deleciones o duplicaciones.

Las mutaciones mitocondriales están asociadas también a algunas enfermedades humanas frecuentes. Una mutación mitocondrial causa una forma de sordera de inicio tardío, y la mutación del MELAS está presente en el 1-2% de las personas con diabetes mellitus de tipo 2. Los defectos mitocondriales también pueden estar asociados a algunos casos de enfermedad de Alzheimer, aunque todavía no se sabe a ciencia cierta si las mutaciones mitocondriales son una causa primaria o un suceso secundario. También se ha propuesto que las mutaciones del mtDNA, que se acumulan a lo largo de la vida de un individuo como consecuencia de la formación de radicales libres, podrían contribuir al proceso de envejecimiento.

**Las mitocondrias, que producen ATP, tienen su propio DNA especial. El DNA mitocondrial se hereda por vía materna y presenta una elevada tasa de mutación. Se sabe que varias enfermedades están causadas por mutaciones del DNA mitocondrial.**

### IMPRONTA GENÓMICA O IMPRINTING

El trabajo experimental de Mendel con guisantes estableció que el fenotipo es el mismo si un alelo determinado se hereda de la madre o del padre. En realidad, este principio ha formado parte del dogma central de la genética durante mucho tiempo. Recientemente, no obstante, se ha hecho cada vez más evidente que no siempre se cumple. En algunos genes humanos, uno de los alelos es inactivo transcripcionalmente (no se produce mRNA) en función del progenitor del que proviene. Por ejemplo, un alelo transmitido por la madre sería inactivo, y el mismo alelo transmitido por el padre sería activo. El individuo normal sólo tendría una copia transcripcionalmente activa del gen. Este proceso de silenciamiento génico se denomina *imprinting*, y se dice que los genes silenciados transcripcionalmente están *imprimados*. Se sabe que al menos varias decenas de genes humanos, quizá hasta unos 200, están imprimados.

Los alelos imprimados tienden a estar muy metilados (a diferencia de la copia no sellada del alelo, que normalmente no está metilada). La unión de grupos metilos a las regiones 5' de los genes, junto con la hipoacetilación de la histona y la condensación de la cromatina, inhiben la unión de proteínas que activan la transcripción. Se trata de un proceso muy similar en muchos aspectos a la inactivación del cromosoma X, descrita en un punto anterior de este capítulo.

### Síndromes de Prader-Willi y Angelman

Un asombroso ejemplo de enfermedad del *imprinting* es la provocada por una deleción de unas 4 Mb del brazo largo

del cromosoma 15. Cuando esta deleción se hereda del padre, el niño manifiesta una enfermedad conocida como síndrome de Prader-Willi (PWS). Las características del PWS son estatura baja, hipotonía (bajo tono muscular), manos y pies pequeños, obesidad, retraso mental de leve a moderado e hipogonadismo (fig. 5-11A). Cuando la misma deleción se hereda de la madre, el niño desarrolla síndrome de Angelman, que se caracteriza por retraso mental grave, convulsiones y marcha atáxica (fig. 5-11B). Ambas enfermedades están presentes aproximadamente en 1 de cada 15.000 personas y las deleciones cromosómicas son responsables de alrededor del 70% de los casos. Las deleciones que causan PWS y síndrome de Angelman son indistinguibles al microscopio y afectan al mismo grupo de genes.

Durante un tiempo no estaba claro cómo la misma deleción cromosómica podía producir resultados tan dispares en pacientes distintos. Análisis posteriores revelaron que la deleción de 5 Mb (la región crítica) contiene varios genes que normalmente sólo se transcriben en el cromosoma heredado del padre. Estos genes están transcripcionalmente inactivos (imprimados) en la copia del cromosoma 15 heredada de la madre. De igual modo, otros genes de la región crítica están activos en el cromosoma heredado de la madre e inactivos en el cromosoma heredado del padre. Así, varios genes de esta región sólo están activos normalmente en un cromosoma (fig. 5-11C). Si la única copia activa de uno de estos genes se pierde en una deleción cromosómica, no se produce producto génico en absoluto y aparece la enfermedad.

El análisis molecular con muchos de los instrumentos y procedimientos esbozados en el capítulo 3 (polimorfismos microsatélites, clonación y secuenciación del DNA) ha identificado varios genes específicos en la región crítica del cromosoma 15. El gen responsable del síndrome de Angelman codifica una proteína que interviene en la degradación proteica mediada por ubiquitina durante el desarrollo cerebral (lo que concuerda con el retraso mental y la ataxia que se observan en este trastorno). En el tejido cerebral, este gen sólo está activo en el cromosoma heredado de la madre; así, una deleción transmitida por vía materna elimina la única copia activa del gen. Varios genes de la región crítica implicados en el PWS sólo se transcriben en el cromosoma transmitido por el padre.

Existen varios mecanismos, además de las deleciones cromosómicas, que pueden causar PWS y síndrome de Angelman. Uno de ellos es la **disomía uniparental**, un trastorno en el cual la persona hereda dos copias de un cromosoma de un progenitor y ninguna del otro (en el cap. se hallará una descripción en más detalle). Cuando se heredan dos copias del cromosoma 15 materno, se produce PWS porque en la región crítica no hay genes paternos activos. A la inversa, la disomía del cromosoma 15 paterno produce síndrome de Angelman. Mutaciones puntuales en el gen identificado del síndrome de Angelman también pueden producir la enfermedad. Por último, en torno al 1% de los casos de PWS tienen su origen en una pequeña deleción de la región que contiene un centro de control del *imprinting* en el cromosoma 15. Se trata de la secuencia de DNA que al parecer ayuda a establecer y restablecer el propio *imprinting*. En el cuadro 5-2 se presentan los aspectos clínicos del PWS desde la perspectiva de la familia de un paciente.



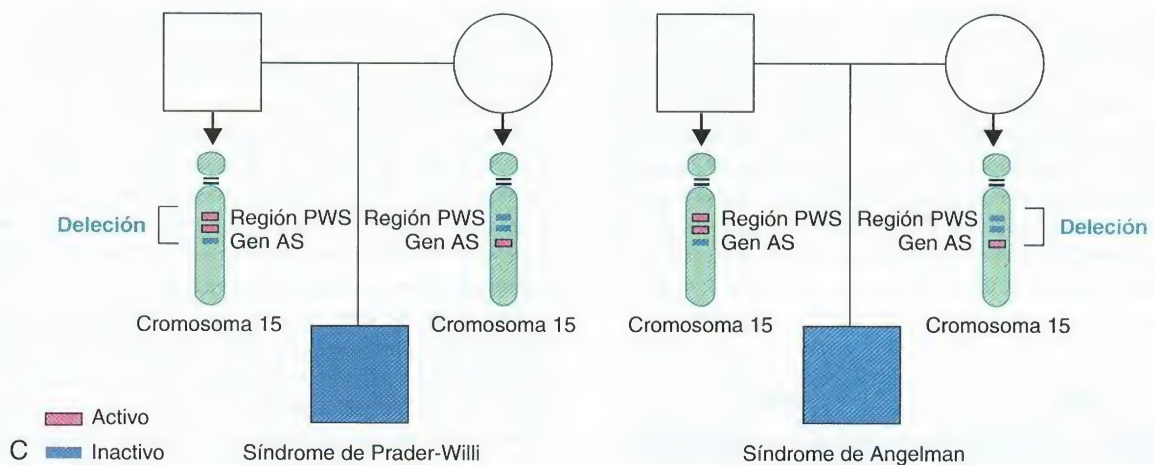

**FIGURA 5-11**

Ilustración del efecto del *imprinting* en las deleciones del cromosoma 15. **A**, La herencia de la deleción a través del padre produce síndrome de Prader-Willi (PWS) (obsérvense el labio superior en forma de V invertida, las manos pequeñas y la obesidad troncal). **B**, La herencia de la deleción a través de la madre produce síndrome de Angelman (AS) (obsérvense la postura característica). **C**, Genealogías que ilustran el patrón de herencia de esta deleción y el estado de activación de los genes en la región crítica.

### Síndrome de Beckwith-Wiedemann

Un segundo ejemplo de *imprinting* en el genoma humano es el síndrome de Beckwith-Wiedemann, un trastorno de crecimiento excesivo que cursa con una mayor predisposición al cáncer. El síndrome de Beckwith-Wiedemann suele reconocerse en el nacimiento debido a la presencia de gran tamaño para la edad gestacional, hipoglucemia neonatal, lengua grande, arrugas en el lóbulo de la oreja y onfalocele (un defecto de la pared abdominal). Algunos niños con síndrome de Beckwith-Wiedemann desarrollan además crecimiento excesivo

asimétrico de una extremidad o un lado del rostro o el tronco (esto es, hemihiperplasia). Los niños con síndrome de Beckwith-Wiedemann presentan un mayor riesgo de desarrollar tumor de Wilms (un cáncer renal) y hepatoblastoma (un cáncer hepático). Ambos tipos de tumores pueden tratarse con eficacia si se detectan pronto; así, el cribado a intervalos regulares constituye una parte importante del tratamiento (v. cap. 15).

Al igual que en el síndrome de Angelman, una minoría de los casos de síndrome de Beckwith-Wiedemann (en torno al 20-30%) están causados por la herencia de dos copias de un



## CUADRO 5-2

## Perspectiva de una madre respecto al síndrome de Prader-Willi

Tenemos un hijo de tres años y medio, John, que sufre el síndrome de Prader-Willi (PWS). Meses antes de que naciera, estábamos preocupados por su bienestar, porque no era tan activo en el útero como sus hermanos mayores. En cuanto lo vieron por primera vez, los médicos sospecharon que las cosas «no iban del todo bien». John abría los ojos, pero no realizaba ningún otro movimiento. No podía succionar lo suficiente, necesitaba oxígeno complementario y estaba «hinchado». Estuvo hospitalizado casi tres semanas. En los tres años siguientes hicimos múltiples visitas a terapeutas ocupacionales, fisioterapeutas, asistentes sanitarios domésticos, profesionales sanitarios especialistas en primera infancia y logopedas.

Desde el día en que nació John, buscamos un diagnóstico diligentemente. Su padre insistía en que sólo teníamos que quererlo y ayudarlo. Sin embargo, yo quería saber concretamente cómo ayudarlo y conocer a otros padres que pudieran haber pasado por algo parecido. Después de muchas pruebas y tres «comprobaciones cromosómicas», el problema de John se diagnosticó como PWS. Nos alegramos de recibir alguna orientación y decidimos que nos enfrentaríamos a los problemas que fuéramos encontrándonos. Utilizamos lo que aprendimos del PWS para empezar a ayudar a John a alcanzar todo su potencial. No íbamos a preocuparnos por todos los posibles problemas que podría tener John por causa de esta enfermedad.

John va a un centro preescolar de educación especial en la escuela de enseñanza primaria local cuatro días por semana. El viaje

en autobús dura unos cinco minutos, pero es lo bastante largo para que John esté esperándolo todos los días. Si está enfermo, tenemos que decirle que el autobús está roto. Asiste a una clase escolar los domingos con niños de edad similar. Se porta mal diciendo «hola» y «adiós» en voz muy alta a cada participante. Recibe logopedia una vez por semana y yo paso al menos treinta minutos al día con John practicando habilidades lingüísticas, cognitivas y de juego. John no ha experimentado aún los problemas de alimentación que suelen observarse en los niños con PWS. Sin embargo, la alimentación excesiva y el aumento de peso son más frecuentes en otros niños con esta enfermedad.

En comparación con otros niños de tres años, John lucha para alcanzar los hitos del lenguaje y el desarrollo motor. No obstante, le encanta jugar con sus hermanos y sus amigos y mirar libros. En realidad, nos esforzamos para que la gente no haga demasiadas cosas por John, porque podrían impedirle lograr el mismo objetivo de manera independiente. Nos sentimos muy privilegiados por tenerlo en la familia.

Nuestras expectativas para John consisten en que consiga todo lo posible para él y un poco más. En realidad, algunos de sus médicos están impresionados por sus capacidades. Espero que su éxito se deba en parte a la atención y el apoyo que le hemos prestado. Además, espero que John siga superando los problemas diarios a los que se enfrenta.

cromosoma el padre y ninguna de la madre (disomía uniparental, en este caso en el cromosoma 11). En el brazo corto del cromosoma 11 hay varios genes *imprintings* en el cromosoma paterno o materno (fig. 5-12). Estos genes se hallan en dos regiones de metilación diferencial (DMR) independientes. En la DMR1, normalmente el gen que codifica el factor de crecimiento similar a la insulina 2 (*IGF2*) está inactivo en el cromosoma transmitido por vía materna y activo en el cromosoma transmitido por vía paterna. Normalmente, entonces, una persona sólo tiene una copia activa de *IGF2*. Cuando se

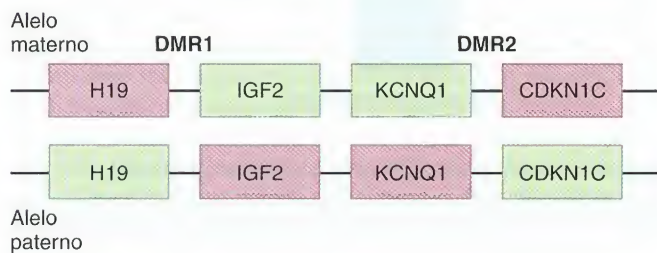


FIGURA 5-12

Esquema de la organización de varios genes *imprintados* en el cromosoma 11p15.5 que están implicados en la patogenia del síndrome de Beckwith-Wiedemann y el síndrome de Russell-Silver. El síndrome de Beckwith-Wiedemann puede tener su origen en la pérdida del *imprinting* del gen activador del crecimiento, *IGF2*, en el cromosoma transmitido a través de la madre, en la presencia de dos copias del alelo paterno con un *IGF2* activo como consecuencia de disomía uniparental o en el *imprinting* del gen inhibidor del crecimiento, *CDKN1C*, en el cromosoma transmitido a través de la madre. Los defectos del *imprinting* que provocan la disminución de *IGF2* en el alelo paterno causan algunos casos de síndrome de Russell-Silver. DMR, región de metilación diferencial; rojo, genes que no están metilados y por tanto expresados; verde, genes que están metilados y por tanto silenciados.

heredan dos copias del cromosoma paterno (esto es, disomía uniparental paterna) o en caso de pérdida del *imprinting* en la copia materna de *IGF2*, hay una dosis doble de gen *IGF2* activo. Esto provoca una mayor concentración de *IGF2* durante el desarrollo fetal, lo que contribuye al crecimiento excesivo del síndrome de Beckwith-Wiedemann. (Obsérvese que, a diferencia del PWS y el síndrome de Angelman, que tienen su origen en la ausencia de un producto génico, el síndrome de Beckwith-Wiedemann está causado, al menos en parte, por la sobreexpresión de un producto génico.)

En el 50-60% de los casos, el síndrome de Beckwith-Wiedemann está causado por una pérdida del *imprinting* paterno de la DMR2, la región que contiene varios genes, incluyendo *KCNQ1* y *CDKN1C*. Se cree que esto provoca la silenciación de los inhibidores de crecimiento y, por tanto, el crecimiento excesivo y la mayor predisposición al cáncer, aunque el mecanismo específico no se ha dilucidado aún.

## Síndrome de Russell-Silver

El síndrome de Russell-Silver es un grupo de trastornos clínicamente heterogéneos que se caracterizan por retraso del crecimiento, estatura baja y proporcionada, discrepancia en la longitud de las piernas y rostro pequeño de forma triangular. Aproximadamente una tercera parte de los casos de síndrome de Russell-Silver están causados por anomalías del *imprinting* del cromosoma 11p15.5 que provocan la disminución de *IGF2* y un crecimiento reducido. Otro 10% de los casos de síndrome de Russell-Silver están causados por disomía uniparental materna. Así, mientras que el aumento o las copias adicionales de *IGF2* activo provocan crecimiento excesivo en el síndrome de Beckwith-Wiedemann, el descenso de *IGF2* causa crecimiento reducido en el síndrome de Russell-Silver.



Algunos genes de enfermedades pueden expresarse de diferente manera cuando se heredan por vía materna o paterna. Se trata del *imprinting* genómico. Normalmente está asociado a la metilación del DNA y a la condensación de cromatina, que limitan la acción de los factores de transcripción y reducen la expresión génica.

### Anticipación y expansión de repeticiones

Desde la primera parte del siglo XX, se ha observado que algunas enfermedades genéticas parecen tener una edad de inicio inferior o una expresión más grave en las generaciones más recientes de una genealogía. Este patrón se denomina *anticipación* y ha sido objeto de controversia y especulación considerables. Muchos investigadores creían que era un artefacto de la mejor observación y el diagnóstico clínico de épocas más recientes: un trastorno que antes podía no haber sido diagnosticado hasta los 60 años de edad, ahora podía diagnosticarse a los 40 años sencillamente gracias a los mejores instrumentos diagnósticos. Otros, en cambio, creían que la anticipación podía ser un fenómeno biológico real, aunque las evidencias del mecanismo seguían siendo esquivas.

La genética molecular ha aportado pruebas de que la anticipación tiene una verdadera base biológica. Estas pruebas provienen, en parte, de estudios de la distrofia miotónica, una enfermedad autosómica dominante que cursa con deterioro muscular y miotonía (incapacidad de relajar los músculos después de la contracción) progresivos (fig. 5-13). La distrofia miotónica, presente aproximadamente en 1 de cada 8.000 personas, es la distrofia muscular más frecuente que afecta a los adultos. Normalmente este trastorno se caracteriza también por arritmias cardíacas (ritmos cardíacos anormales), atrofia testicular, resistencia a la insulina y cataratas. La mayoría de los casos de distrofia miotónica están causados por mutaciones en *DMPK*, un gen de proteincinasa situado en el cromosoma 19.

El análisis de *DMPK* ha revelado que la mutación causante de la enfermedad es una repetición expandida del trinucleótido CTG (v. cap. 3) que se halla en la parte 3' no traducida del gen (esto es, una región que se transcribe en mRNA pero no se traduce en proteína). El número de estas repeticiones está estrechamente relacionado con la gravedad de la enfermedad. Normalmente, las personas no afectadas tienen entre 5 y 37 copias de la repetición. Quienes tienen entre 50 y 100 copias pueden estar levemente afectados o no presentar síntomas. Quienes padecen verdadera distrofia miotónica tienen entre 100 y varios miles de copias de la secuencia repetida. La expansión hasta números elevados de repeticiones puede producir distrofia miotónica congénita; por razones que no se comprenden del todo, estas grandes expansiones son transmitidas casi exclusivamente por mujeres. A menudo el número de repeticiones aumenta con las generaciones sucesivas: un progenitor levemente afectado con 80 repeticiones podría tener hijos gravemente afectados con más de 1.000 repeticiones (fig. 5-14). A medida que se incrementa el número de repeticiones en las generaciones sucesivas, con frecuencia se reduce la edad de inicio y aumenta la gravedad. Así, hay datos sólidos de que la expansión de la repetición de este trinucleótido es la causa de la anticipación de la distrofia miotónica.



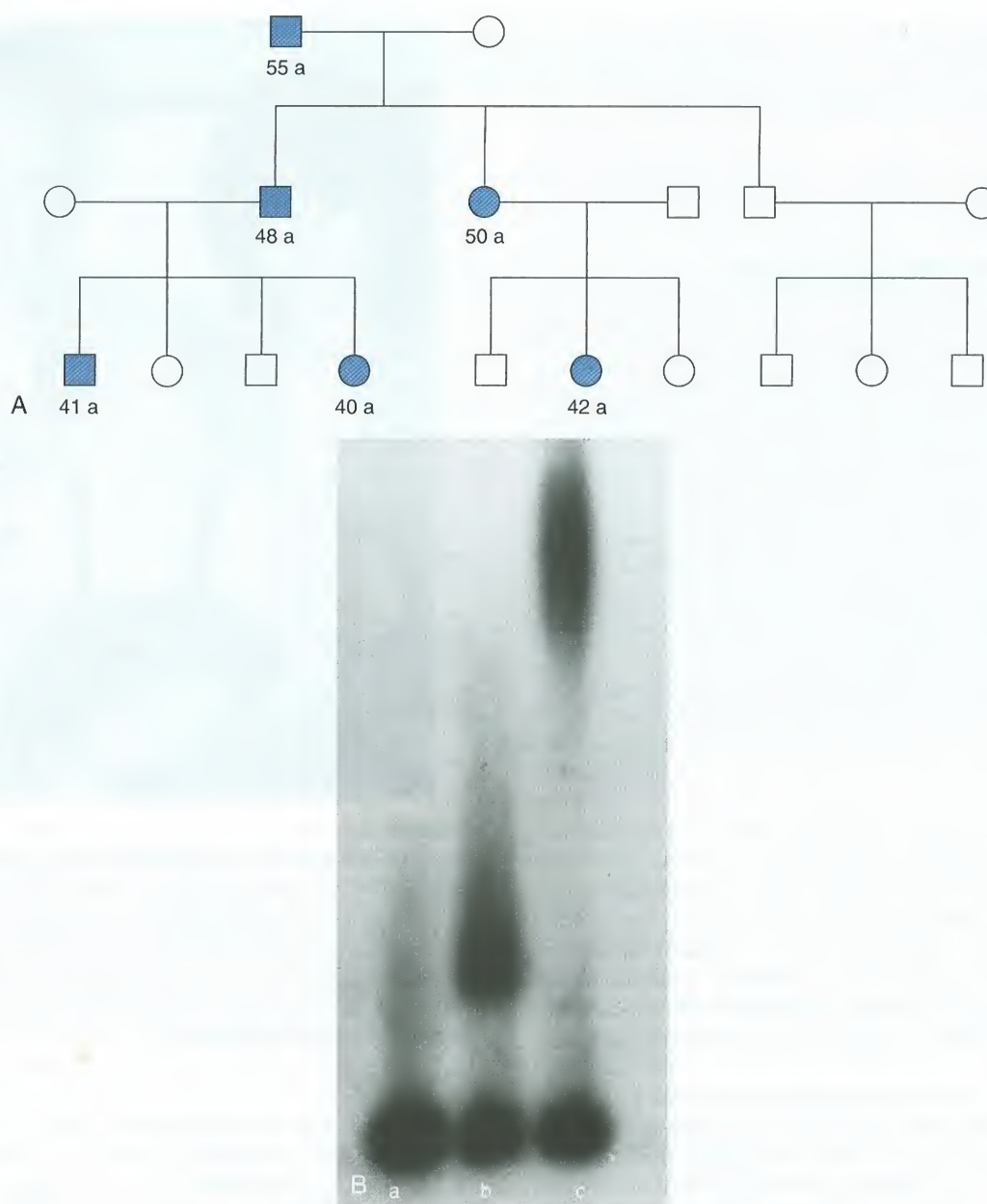
FIGURA 5-13

Una familia de tres generaciones afectadas de distrofia miotónica. La gravedad aumenta en cada generación. La abuela (*derecha*) sólo está afectada levemente, pero la madre (*izquierda*) tiene un rostro estrecho característico y una expresión facial un tanto limitada. El bebé está afectado más gravemente y muestra los rasgos faciales de los niños con distrofia miotónica de inicio neonatal, incluyendo boca abierta de forma triangular. El niño tiene más de 1.000 copias de la repetición trinucleótida, mientras que la madre y la abuela tienen aproximadamente 100 repeticiones.

¿Cómo produce una mutación de la parte no traducida 3' de *DMPK* las numerosas manifestaciones de la distrofia miotónica? Hay indicios considerables de que la repetición expandida da lugar a un producto de mRNA que permanece en el núcleo de la célula y ejerce efectos tóxicos de ganancia de función. El mRNA anormal interactúa con proteínas que normalmente se unen a otros productos del RNA para regular el corte y empalme. Como resultado, diversas proteínas, incluyendo varias que se expresan en el corazón y el músculo esquelético, se forman anormalmente, originando algunas de las características pleiotrópicas del fenotipo de la enfermedad.

Recientemente, se descubrió un gen del cromosoma 3 en el cual una repetición expandida de 4 pb (CCTG) también puede causar distrofia miotónica. De nuevo, la repetición está situada en la región no traducida 3' del gen. El fenotipo asociado a la mutación del cromosoma 3 es similar al de la mutación del cromosoma 19, aunque a veces es menos grave. También hay indicios de que esta mutación produce un mRNA tóxico que interfiere en el funcionamiento normal de las proteínas de unión del RNA. Así, la distrofia miotónica ilustra varios principios genéticos importantes: anticipación, pleiotropía y heterogeneidad de locus.



**FIGURA 5-14**

**A**, Genealogía de distrofia miotónica que ilustra el fenómeno de la anticipación. En este caso, la edad de inicio en los miembros afectados por esta enfermedad autosómica dominante es inferior en las generaciones más recientes. **B**, Autorradiografía de un análisis con técnica de Southern del gen de la distrofia miotónica en tres individuos. El individuo **a** es homocigótico para un alelo de 4 a 5 repeticiones y es normal. El individuo **b** tiene un alelo normal y un alelo patológico de 175 repeticiones; este individuo sufre distrofia miotónica. El individuo **c** también está afectado de distrofia miotónica y tiene un alelo normal y un alelo causante de enfermedad de aproximadamente 900 repeticiones.

(**B** por cortesía del Dr. Kenneth Ward y la Dra. Elaine Lyon, University of Utah Health Sciences Center.)

En la actualidad se han identificado expansiones repetidas causantes de más de 20 enfermedades genéticas (tabla 5-3), que pueden clasificarse en tres amplias categorías. La primera incluye enfermedades neurológicas, como la enfermedad de Huntington y la mayoría de las ataxias espinocerebelosas, que están causadas por una expansión de repeticiones de CAG o CTC en una parte del gen codificadora de proteínas. En general, las repeticiones pasan de un número normal de entre 10 y 35 a un intervalo causante de enfermedad de aproximadamente entre 50 y 100. Las expansiones tienden a ser mayores cuando se transmiten a través del padre que a través de

la madre, y con frecuencia las mutaciones ejercen un efecto de ganancia de función. El segundo grupo está formado por enfermedades de fenotipos más diversos en las cuales las expansiones vuelven a ser de pequeña magnitud y se dan en los exones. Sin embargo, la secuencia repetida es heterogénea, y la anticipación no es una característica típica. La tercera categoría incluye el síndrome del cromosoma X frágil, la distrofia miotónica, dos de las ataxias espinocerebelosas, la epilepsia mioclónica juvenil y la ataxia de Friedreich. Las expansiones repetidas suelen ser mucho más grandes que en las dos primeras categorías: en general, el intervalo normal es de entre 5 y



**TABLA 5-3**  
**Enfermedades asociadas a expansiones de repeticiones**

Enfermedad	Descripción	Secuencia repetida	Intervalo normal; intervalo patológico	Progenitor en el que suele producirse la expansión	Ubicación de la expansión
<b>Categoría 1</b>					
Enfermedad de Huntington	Pérdida del control motor, demencia, trastorno afectivo	CAG	6-34; 36-121	Más frecuentemente a través del padre	Exón
Atrofia medular y muscular bulbar	Enfermedad de la neurona motora de inicio adulto asociada a insensibilidad androgénica	CAG	9-36; 38-62	Más frecuentemente a través del padre	Exón
Ataxia espinocerebelosa de tipo 1	Ataxia progresiva, disartria, dismetría	CAG	6-39; 40-82	Más frecuentemente a través del padre	Exón
Ataxia espinocerebelosa de tipo 2	Ataxia progresiva, disartria	CAG	15-24; 32-200	—	Exón
Ataxia espinocerebelosa de tipo 3 (enfermedad de Machado-Joseph)	Distonía, atrofia muscular distal, ataxia, oftalmoplejía externa	CAG	13-36; 61-84	Más frecuentemente a través del padre	Exón
Ataxia espinocerebelosa de tipo 6	Ataxia progresiva, disartria, nistagmo	CAG	4-19; 20-33	—	Exón
Ataxia espinocerebelosa de tipo 7	Ataxia progresiva, disartria, degeneración retiniana	CAG	4-35; 37-306	Más frecuentemente a través del padre	—
Ataxia espinocerebelosa de tipo 17	Ataxia progresiva, demencia, bradicinesia, dismetría	CAG	25-42; 47-63	—	Exón
Atrofia dento-rubro-pálido-luisiana (síndrome de Haw River)	Atrofia cerebelosa, ataxia, epilepsia mioclónica, coreoatetosis, demencia	CAG	7-34; 49-88	Más frecuentemente a través del padre	Exón
Enfermedad de Huntington de tipo 2	Manifestaciones muy similares a las de la enfermedad de Huntington	CTG	7-28; 66-78	—	Exón
<b>Categoría 2</b>					
Pseudocondroplasia, displasia epifisaria múltiple	Estatura baja, laxitud articular, artropatía degenerativa	GAC	5; 6-7	—	Exón
Distrofia muscular oculofaríngea	Debilidad de la extremidad proximal, disfagia, ptosis	GCG	6; 7-13	—	Exón
Displasia cleidocraneal	Estatura baja, suturas craneales abiertas con bóveda craneal protuberante, hipoplasia clavicular, dedos cortos, anomalías dentales	GCG, GCT, GCA	17; 27 (expansión observada en una familia)	—	Exón
Simpolidactilia	Polidactilia y sindactilia	GCG, GCT, GCA	15; 22-25	—	Exón
<b>Categoría 3</b>					
Distrofia miotónica (DM1; cromosoma 19)	Pérdida muscular, arritmia cardíaca, cataratas, alopecia frontal	CTG	5-37; de 50 a varios miles	Cualquier progenitor, pero la forma de la expansión a la región congénita a través de la madre	3' no traducido
Distrofia miotónica (DM2; cromosoma 3)	Pérdida muscular, arritmia cardíaca, cataratas, alopecia frontal	CCTG	10-26; 75-11.000	—	Región 3' no traducida
Ataxia de Friedreich	Ataxia progresiva de las extremidades, disartria, miocardiopatía hipertrófica, debilidad piramidal en las piernas	GAA	6-32; 200-1.700	El trastorno es autosómico recesivo, por lo que los alelos patológicos se heredan de ambos progenitores	Intrón



TABLA 5-3

Enfermedades asociadas a expansiones de repeticiones (Cont.)

Enfermedad	Descripción	Secuencia repetida	Intervalo normal; intervalo patológico	Progenitor en el que suele producirse la expansión	Ubicación de la expansión
Síndrome del cromosoma X frágil (FRAXA)	Retraso mental, orejas y mandíbulas grandes, macroorquidismo en los varones	CGG	4-39; 200-900	Exclusivamente a través de la madre	Región 5' no traducida
Sito frágil (FRAXE)	Retraso mental leve	GCC	6-35; >200	Más frecuentemente a través de la madre	Región 5' no traducida
Ataxia espinocerebelosa de tipo 8	Ataxia de inicio adulto, disartria, nistagmo	CTG	16-34; >74	Más frecuentemente a través de la madre	Región 3' no traducida
Ataxia espinocerebelosa de tipo 10	Ataxia y convulsiones	ATTCT	10-20; 500-4.500	Más frecuentemente a través del padre	Intrón
Ataxia espinocerebelosa de tipo 12	Ataxia, trastornos de los movimientos oculares; edad de inicio variable	CAG	7-45; 55-78	—	Región 5' no traducida
Epilepsia mioclónica progresiva de tipo 1	Convulsiones de inicio juvenil, mioclono, demencia	Motivo de repetición de 12 pb	2-3; 30-75	Herencia autosómica recesiva, por lo que se transmite a través de dos progenitores	Región 5' no traducida

50 trinucleótidos, aunque el intervalo causante de enfermedad puede variar entre 100 y varios miles de trinucleótidos. En todos estos trastornos las repeticiones están situadas fuera de las regiones codificadoras de proteínas del gen y en algunos casos (p. ej., la distrofia miotónica) la mutación da lugar a un producto de RNA nocivo en lugar de un producto proteínico anormal o ausente. Con frecuencia las expansiones repetidas son más grandes cuando se transmiten a través de la madre. Se observa anticipación en la mayoría de las enfermedades de las categorías primera y tercera.

La anticipación se refiere a una expresión de la enfermedad a edades más tempranas o de forma más grave en las generaciones más recientes. Se ha demostrado que la expansión de repeticiones de DNA causa anticipación en algunas enfermedades genéticas. Estas enfermedades pueden dividirse en tres categorías principales, en función del tamaño de la expansión, la situación de la repetición, las consecuencias fenotípicas de la expansión, el efecto de la mutación y el progenitor en el cual suelen darse las expansiones más grandes.

#### Historia del cromosoma X frágil: la genética molecular explica un desconcertante patrón de herencia

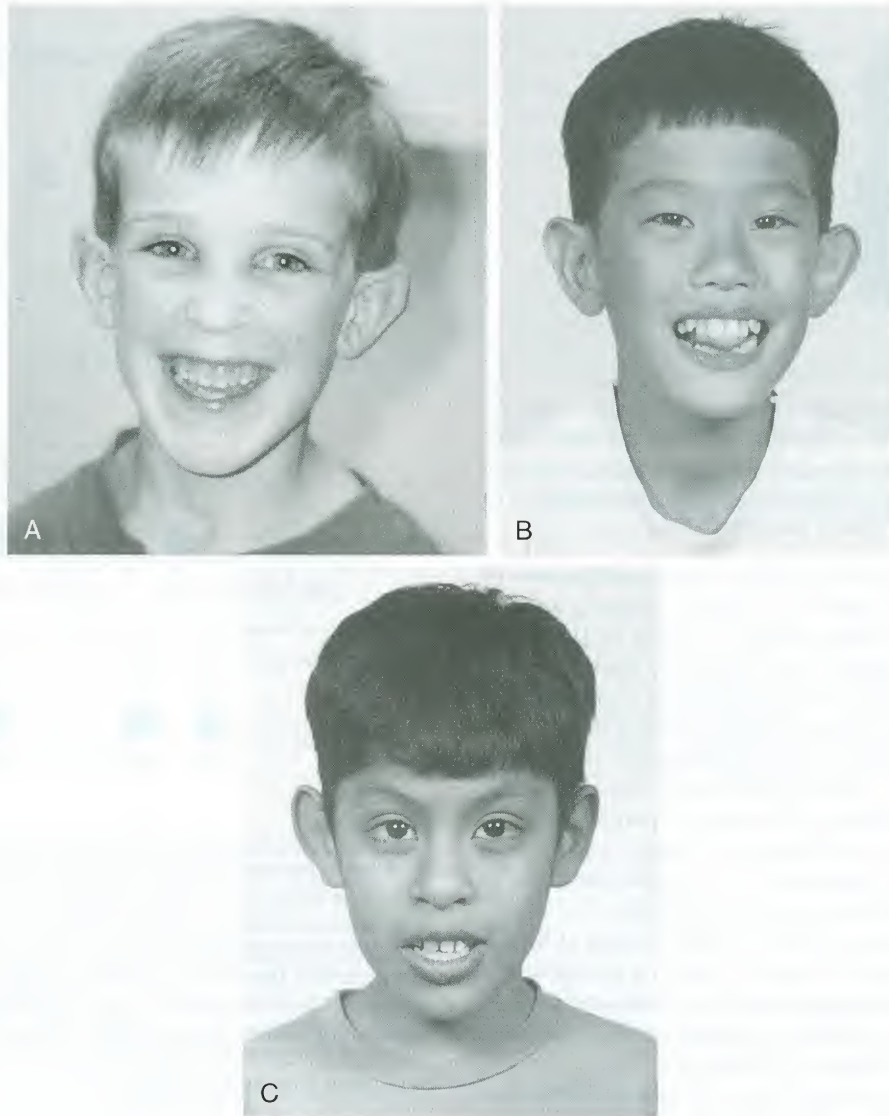
Desde el siglo XIX se ha observado que hay aproximadamente un exceso del 25% de varones en las personas con retraso mental. Este exceso se explica en parte por varios trastornos ligados al cromosoma X que causan retraso mental, de los cuales el más frecuente es el síndrome del cromosoma X frágil. Además de retraso mental, el síndrome del cromosoma X frágil se caracteriza por un aspecto facial distintivo, con orejas grandes y rostro alargado (fig. 5-15), articulaciones hipermóviles y macro-

orquidismo (aumento del volumen testicular) en los varones pospúberes. El grado de retraso mental tiende a ser más leve y variable en las mujeres que en los varones. El síndrome se denomina del «cromosoma X frágil» porque los cromosomas X de las personas afectadas, cuando se cultivan en un medio con ácido fólico deficiente, a veces muestran interrupciones y huecos cerca del extremo del brazo largo (fig. 5-16).

Aunque la presencia de una única mutación de síndrome del cromosoma X frágil basta para causar enfermedad en varones y mujeres, la prevalencia de este trastorno es más alta en el sexo masculino (1/4.000) que en el femenino (1/8.000). El menor grado de penetrancia en las mujeres, así como la variabilidad de la expresión, son reflejo de la variación existente en los patrones de inactivación del cromosoma X (esto es, el porcentaje de cromosomas X activos que contienen la mutación causante de la enfermedad). Los varones que no sufren la enfermedad pero tienen descendientes afectados se denominan *varones transmisores normales*. A mediados de la década de 1980, estudios de genealogías con síndrome del cromosoma X frágil revelaron un patrón desconcertante: las madres de los varones transmisores tenían un porcentaje muy inferior de hijos afectados que las hijas de estos varones (fig. 5-17). Dado que las madres e hijas de los varones transmisores normales son portadoras obligadas de la mutación ligada al cromosoma X, deben presentar un riesgo equivalente de tener hijos afectados. Las hijas de varones transmisores normales nunca estaban afectadas por el trastorno, pero sus hijos sí podían estarlo. Este patrón, apodado la *paradoja de Sherman*, parecía contradecir las reglas de la herencia ligada al cromosoma X.

Se propusieron numerosos mecanismos para explicar el patrón, incluyendo loci modificadores autosómicos y mitocondriales. La resolución de la paradoja de Sherman sólo llegó con la clonación del gen de la enfermedad, llamado *FMR1*. El análisis de secuencias de DNA puso de manifiesto que la región no



**FIGURA 5-15**

Niños con síndrome del cromosoma X frágil. Obsérvense los rostros alargados, las mandíbulas prominentes y las características similares de los niños de diferentes grupos étnicos: europeo (A), asiático (B) y latinoamericano (C).

traducida 5' del gen contiene una unidad repetida CCG que está presente en entre 6 y 50 copias en las personas normales. Los afectados por el síndrome del cromosoma X frágil tienen de 200 a 1.000 o más repeticiones de CCG (una mutación plena). Un número intermedio de repeticiones, que oscila entre 50 y 200 copias aproximadamente, está presente en los varones transmisores normales y en sus hijas. Cuando estas hijas transmiten el gen a su descendencia, a veces se produce una expansión de la premutación de entre 50 y 200 repeticiones a la mutación plena de más de 200 repeticiones. Estas expansiones no tienen lugar en la transmisión masculina. Además, las premutaciones tienden a aumentar de longitud en las generaciones sucesivas, y las premutaciones más grandes tienen más probabilidades de expandirse hasta una mutación plena. Estos hallazgos explican la paradoja de Sherman. Los varones con la premutación no tienen hijas con síndrome del cromosoma X frágil porque la expansión de las repeticiones se produce en la transmisión femenina. Los nietos y bisnietos de los varones transmisores tienen

más probabilidades de estar afectados por el trastorno que los hermanos de los varones transmisores debido a la expansión progresiva de la repetición a lo largo de las generaciones sucesivas de portadoras de la permutación.

La medición del mRNA transcrito a partir del *FMR1* ha revelado que los grados de expresión del mRNA más elevados se encuentran en el cerebro, como sería de esperar. Tanto las personas con genes *FMR1* normales como quienes tienen una premutación producen mRNA. En realidad, la producción de mRNA está elevada en las personas con premutaciones, y se ha demostrado que este mRNA se acumula en el núcleo y tiene efectos tóxicos, igual que los mRNA mutados en la distrofia miotónica. En consecuencia, en torno a una tercera parte de los varones con premutaciones desarrollan una enfermedad neurológica que se caracteriza por ataxia y temblores en etapas avanzadas de la vida (después de los 50 años de edad). Aproximadamente el 20% de las mujeres con premutaciones de *FMR1* experimentan insuficiencia ovárica prematura (ame-



**FIGURA 5-16**

Cromosoma X de un varón con síndrome del cromosoma X frágil, en el que se observa una región alargada y condensada cerca de la punta del brazo largo.

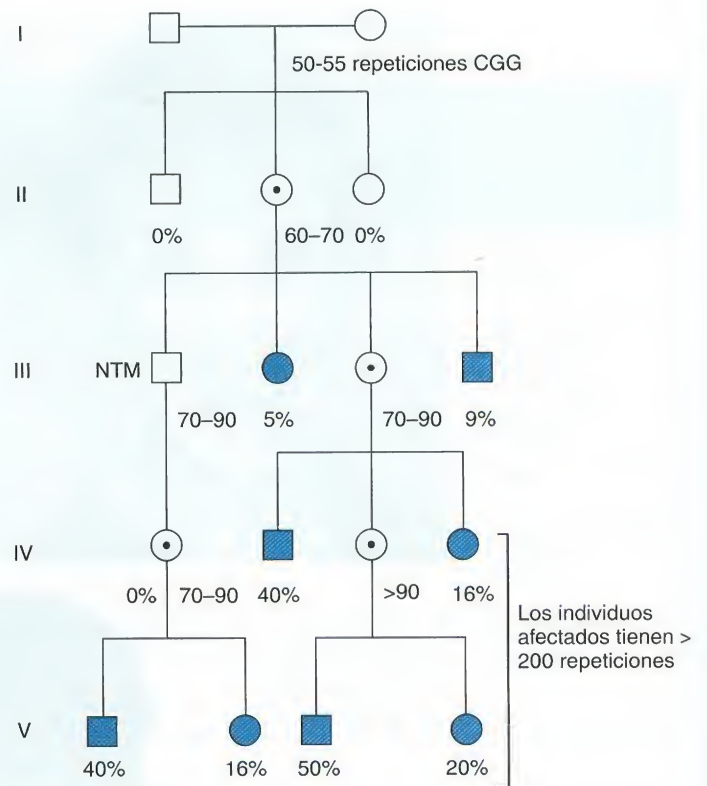
(De Stein CK. *Applications of cytogenetics in modern pathology*. En: McPherson RA, Pincus MR, eds. *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. 21.<sup>a</sup> ed. Filadelfia: Saunders; 2006.)

norrea antes de los 40 años de edad), de nuevo por causa de los efectos del mRNA tóxico. En cambio, quienes presentan mutaciones plenas no tienen mRNA de *FMR1* en las células, lo que indica que la transcripción del gen ha sido eliminada. La repetición CGG está muy metilada en las personas con la mutación plena, al igual que una serie de secuencias 5' CG del gen. El grado de metilación, que probablemente influya en la transcripción de *FMR1*, está correlacionado con la gravedad de la expresión del trastorno. Un pequeño porcentaje de las personas con síndrome del cromosoma X frágil (<5%) no tienen una expansión de la repetición CGG, sino otras mutaciones puntuales de pérdida de función en el *FMR1*.

El producto proteínico de *FMR1*, FMRP, se une al RNA y es capaz de ir una y otra vez entre el núcleo y el citoplasma. Al parecer, FMRP puede estar implicado en el transporte del mRNA del núcleo al citoplasma y también podría intervenir en la regulación de la traducción del mRNA.

Otros estudios de esta región han revelado la presencia de otro sitio frágil distal al sitio del cromosoma X frágil. Este sitio, denominado FRAXE, también está asociado a la expansión de una repetición del trinucleótido CCG en la región 5' de un gen (llamado *FMR2*), a hipermetilación posterior y a un fenotipo que incluye retraso mental. A diferencia del síndrome del cromosoma X frágil, la repetición CGG en este locus puede expandirse cuando se transmite a través de hombres o mujeres.

La clonación del gen *FMR1* y la identificación de una expansión de repetición han ofrecido mucha información sobre la

**FIGURA 5-17**

Genealogía donde se muestra la herencia del síndrome del cromosoma X frágil. Las mujeres portadoras de una premutación (de 50 a 230 repeticiones de CGG) se indican con el símbolo punteado. Los individuos afectados se representan con símbolos *sombreados*. Un varón transmisor normal, que es portador de una premutación de entre 70 y 90 unidades repetidas, se indica con NTM. Obsérvese que el número de repeticiones aumenta cada vez que la mutación se transmite a través de una mujer. Además, sólo están afectadas el 5% de las hermanas de NTM, y sólo el 9% de sus hermanos, pero están afectados el 40% de sus nietos y el 16% de sus nietas. Es lo que se denomina la paradoja de Sherman.

herencia y la expresión del síndrome del cromosoma X frágil. Además, estos avances han mejorado la exactitud diagnóstica del trastorno, porque el análisis citogenético de los cromosomas a menudo no logra identificar los heterocigotos para el cromosoma X frágil. En cambio, el diagnóstico del DNA, que consiste en la medición de la longitud de la secuencia de repetición CGG y el grado de metilación de *FMR1*, es mucho más exacto.

### Preguntas de estudio

1. Se han observado mujeres con cinco cromosomas X en cada célula somática. ¿Cuántos corpúsculos de Barr deberían tener?
2. Explique por qué entre el 8 y el 10% de las portadoras del gen *DMD* presentan debilidad muscular.
3. En los trastornos recesivos ligados al cromosoma X, el cociente de varones y mujeres afectados en las poblaciones aumenta a medida que disminuye la

frecuencia. Explíquelo en términos de frecuencias génicas y genotípicas.

4. En la figura 5-18 se muestra la herencia de la hemofilia A en una familia. ¿Cuál es el riesgo de que esté afectado el varón de la generación IV? ¿Cuál es el riesgo de que la mujer de la generación IV sea una portadora heterocigótica? ¿Cuál es el riesgo de que esté afectada por la enfermedad?



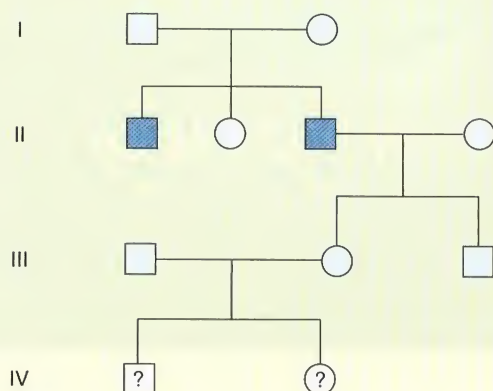


FIGURA 5-18

Genealogía para la pregunta de estudio 4.

5. En ocasiones las genealogías de las enfermedades autosómicas dominantes y dominantes ligadas al cromosoma X son difíciles de distinguir. Enumere todas las características que conozca capaces de ayudar a diferenciarlas.
6. ¿Cómo distinguiría una herencia mitocondrial de otros modos de herencia?

7. Un varón con distrofia muscular de Becker se casa con una mujer de fenotipo normal. De media, ¿qué porcentaje de sus hijos varones y de sus hijas mujeres estarán afectados por este trastorno?
8. Una mujer portadora de la mutación de la distrofia muscular de Duchenne se casa con un varón de fenotipo normal. De media, ¿qué porcentaje de sus hijos varones y de sus hijas mujeres estarán afectados por el trastorno?
9. Un niño y su hermano tienen hemofilia A. Si no hay antecedentes familiares de hemofilia A en las generaciones anteriores, ¿qué probabilidad hay de que la tía de los niños (la hermana de su madre) sea una portadora heterocigótica del gen de la enfermedad?
10. Es posible crear un cigoto a partir de dos copias del genoma materno solo. En los anfibios, el cigoto se desarrollará y llegará a la etapa adulta sin ser fertilizado por un espermatozoide (este proceso se denomina **partenogénesis**). Se ha intentado llevar a cabo el mismo experimento en ratones, pero siempre acaba en muerte prenatal precoz. Explique por qué.

### Bibliografía recomendada

- Bolton-Maggs PHB, Pasi KJ. Haemophilias A and B. *Lancet* 2003;361:1801-9.
- Carrel L, Willard HF. X-inactivation profile reveals extensive variability in X-linked gene expression in females. *Nature* 2005;434:400-4.
- Chahrour M, Zoghbi HY. The story of Rett syndrome: From clinic to neurobiology. *Neuron* 2007;56:422-37.
- Clayton-Smith J, Laan L. Angelman syndrome: A review of the clinical and genetic aspects. *J Med Genet* 2003;40:87-95.
- Clerc P, Avner P. Random X-chromosome inactivation: Skewing lessons for mice and men. *Curr Opin Genet Dev* 2007;16:246-53.
- Dalkilic I, Kunkel LM. Muscular dystrophies: Genes to pathogenesis. *Curr Opin Genet Dev* 2003;13:231-38.
- Deeb SS. The molecular basis of variation in human color vision. *Clin Genet* 2005;67:369-77.
- Emery AE. The muscular dystrophies. *Lancet* 2002;359:687-95.
- Garber K, Smith KT, Reines D, Warren ST. Transcription, translation and fragile X syndrome. *Curr Opin Genet Dev* 2006;16:270-5.
- Garber KB, Visootsak J, Warren ST. Fragile X syndrome. *Eur J Hum Genet* 2008;16:666-72.
- Graw J, Brackmann HH, Oldenburg J, et al. Haemophilia A: From mutation analysis to new therapies. *Nat Rev Genet* 2005;6:488-501.
- Horsthemke B, Buiting K. Imprinting defects on human chromosome 15. *Cytogenet Genome Res* 2006;113:292-9.
- Jiang Y-H, Bressler J, Beaudet AL. Epigenetics and human disease. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2004;5:479-510.
- Orr HT, Zoghbi HY. Trinucleotide repeat disorders. *Annu Rev Neurosci* 2007;30:575-621.

- Ranum LP, Cooper TA. RNA-mediated neuromuscular disorders. *Annu Rev Neurosci* 2006;29:259-77.
- Ross MT, Grafham DV, Coffey AJ, et al. The DNA sequence of the human X chromosome. *Nature* 2005;434:325-37.
- Schapira AHV. Mitochondrial disease. *Lancet* 2006;368:70-82.
- Straub T, Becker PB. Dosage compensation: The beginning and end of generalization. *Nat Rev Genet* 2007;8:47-57.
- Terracciano A, Chiurazzi P, Neri G. Fragile X syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2005;137:32-7.
- Wallace DC. A mitochondrial paradigm of metabolic and degenerative diseases, aging, and cancer: A dawn for evolutionary medicine. *Annu Rev Genet* 2005;39:359-407.
- Wattendorf DJ, Muenke M. Prader-Willi syndrome. *Am Fam Physician* 2005;72:827-30.
- Weksberg R, Shuman C, Smith AC. Beckwith-Wiedemann syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2005;137:12-23.
- Wutz A, Gribnau J. X inactivation Xplained. *Curr Opin Genet Dev* 2007;17:387-93.

### Recursos en Internet

- MITOMAP (amplia información sobre el genoma mitocondrial y su papel en la enfermedad) <http://www.mitomap.org/>
- Muscular Dystrophy Association (información sobre diversos tipos de distrofia muscular con enlaces a otros sitios web) <http://www.mdausa.org/>
- National Hemophilia Foundation (información sobre la hemofilia y enlaces a otros sitios web) <http://www.hemophilia.org/home.htm>



## Capítulo 6

# CITOGENÉTICA CLÍNICA: LA BASE CROMOSÓMICA DE LA ENFERMEDAD HUMANA

booksmedicos.org

Los dos capítulos anteriores han tratado de enfermedades monogénicas. Ahora nos centraremos en las enfermedades causadas por alteraciones en el número o la estructura de los cromosomas. El estudio de los cromosomas y sus anomalías se denomina citogenética.

Las **anomalías cromosómicas** son responsables de un porcentaje significativo de las enfermedades genéticas y están presentes en 1 de cada 150 nacimientos vivos aproximadamente. Constituyen la causa principal conocida de retraso mental y pérdida fetal. Se observan anomalías cromosómicas en el 50% de los abortos espontáneos en el primer trimestre y en el 20% del segundo. Por tanto, representan una importante causa de morbimortalidad.

Al igual que en otros ámbitos de la genética médica, los avances de la genética molecular han ofrecido muchas perspectivas nuevas en el campo de la citogenética. Por ejemplo, las técnicas moleculares han permitido la identificación de anomalías cromosómicas, tales como deleciones, que afectan a regiones muy pequeñas. En algunos casos se están localizando genes específicos que contribuyen a la aparición de síndromes citogenéticos. Además, la capacidad de identificar polimorfismos de DNA en progenitores e hijos ha permitido a los investigadores determinar si un cromosoma anormal proviene de la madre o del padre. Esto ha incrementado nuestra comprensión de la base biológica de los errores meióticos y las anomalías cromosómicas.

En el presente capítulo describimos las anomalías del número y la estructura de los cromosomas. Se revisa la base genética de la determinación del sexo, el papel de las alteraciones cromosómicas en el cáncer y varias enfermedades que tienen su origen en la inestabilidad cromosómica, haciendo hincapié en las nuevas contribuciones de la genética molecular a la citogenética.

### TECNOLOGÍA CITOGENÉTICA Y NOMENCLATURA

Aunque ya a mediados del siglo XIX era posible visualizar los cromosomas al microscopio, resultaba bastante complicado observar los cromosomas individuales. Por tanto, era difícil contar el número de cromosomas de una célula o examinar las anomalías estructurales. A principios de la década de 1950, se desarrollaron varios métodos que mejoraron nuestra capacidad de observar los cromosomas. Entre ellos se incluían el uso de venenos fusiformes, como la colquicina y la colcemida, que detienen la división de las células somáticas en la metafase,

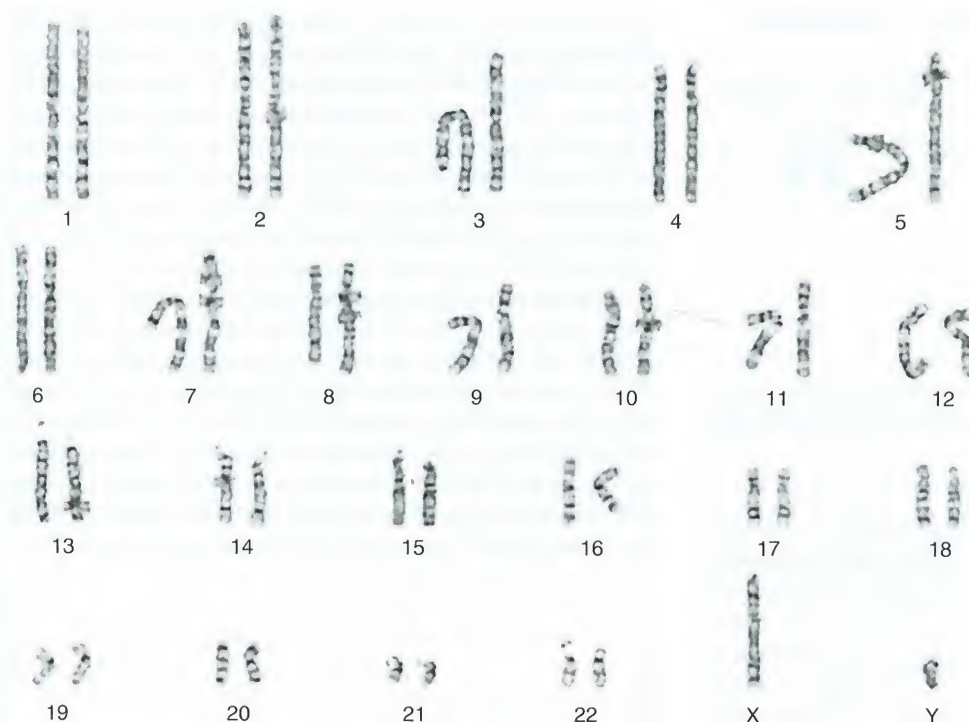
momento en que los cromosomas muestran el grado máximo de condensación y son más fáciles de ver; el uso de una solución hipotónica (baja en sal), que causa hinchazón de las células, rotura del núcleo y una mejor separación de los cromosomas individuales; y el empleo de materiales de tinción que son absorbidos de maneras diferentes por las distintas partes de los cromosomas, por lo que producen las características bandas claras y oscuras que ayudan a identificar los cromosomas individuales.

**Nuestra capacidad para estudiar los cromosomas ha mejorado gracias a la visualización de los cromosomas en la metafase, las soluciones hipotónicas que causan un aumento de tamaño del núcleo y los métodos de tinción que marcan las bandas cromosómicas.**

Los cromosomas se analizan obteniendo tejido vivo (normalmente sangre), cultivando tejido durante el tiempo necesario (habitualmente entre 48 y 72 h para los linfocitos periféricos), añadiendo colcemida para producir parada en la metafase, recolectando las células, colocando el sedimento celular en un porta, rompiendo el núcleo celular con una solución salina hipotónica, realizando una tinción con un colorante nuclear designado y fotografiando las extensiones de cromosomas metafásicos en el porta. Las imágenes de los 22 pares de autosomas se disponen de acuerdo con su longitud, con los cromosomas sexuales en la esquina derecha. Esta disposición ordenada de los cromosomas se denomina **cariograma** o **cariotipo** (fig. 6-1). (El término *cariotipo* alude al número y tipo de los cromosomas presentes en un individuo, y *cariograma* se utiliza a menudo para designar la imagen impresa de los cromosomas.) En la actualidad se suelen utilizar analizadores de imágenes computarizadas para ver los cromosomas.

Una vez ordenados por tamaño, los cromosomas se clasifican en función de la posición del centrómero. Si el centrómero se encuentra cerca de la mitad del cromosoma, se dice que es un cromosoma **metacéntrico** (fig. 6-2). Un cromosoma **acrocentrico** tiene el centrómero cerca de la punta, y los cromosomas **submetacéntricos** los tienen en algún lugar entre el centro y la punta. La punta de cada cromosoma es el **telómero**. El brazo corto del cromosoma se denomina *p* (por pequeño) y el largo es *q*. En los cromosomas metacéntricos, en los cuales los brazos tienen una longitud aproximadamente igual, los brazos *p* y *q* se designan por convención.



**FIGURA 6-1**

Cariotipo o cariograma de una mujer normal. Los cromosomas en metafase bandeados están ordenados de mayor a menor tamaño.

Un cariotipo o cariograma, es una imagen de los cromosomas ordenados según la longitud. Según la posición del centrómero, el cromosoma puede ser acrocéntrico, submetacéntrico o metacéntrico.

Un cariotipo femenino normal se designa 46,XX; un cariotipo masculino normal se designa 46,XY. En la tabla 6-1 se resume la nomenclatura de varias anomalías cromosómicas, que se indica para cada enfermedad descrita en este capítulo.

### Bandeo cromosómico

Los primeros cariotipos fueron útiles para contar el número de cromosomas, pero muchas veces las anomalías cromosó-

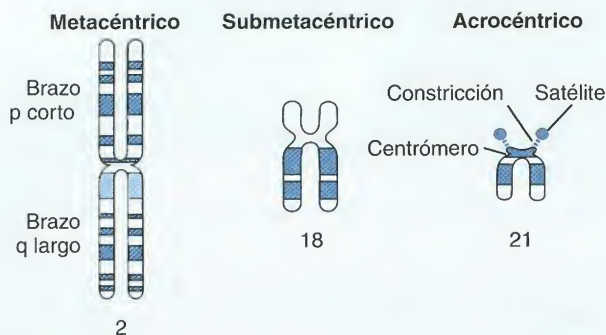
micas, como los reordenamientos equilibrados o las pequeñas deleciones cromosómicas, eran indetectables. En la década de 1970 se desarrollaron las técnicas de tinción para producir las bandas cromosómicas características de los cariotipos modernos. El bandeo cromosómico es de gran utilidad en la detección de deleciones, duplicaciones y otras anomalías estructurales, y facilita la identificación correcta de los cromosomas individuales. Las bandas principales de cada cromosoma se numeran sistemáticamente (fig. 6-3). Por ejemplo, 14q32 alude a la segunda banda de la tercera región del brazo largo del cromosoma 14. Las sub-bandas se designan por puntos decimales detrás del número de la banda (p. ej., 14q32.3 es la tercera sub-banda de la banda 2).

**TABLA 6-1**

Nomenclatura estándar o fórmula cromosómica correspondiente a diversos cariotipos

Cariotipo	Descripción
46,XY	Constitución cromosómica del varón normal
47,XX,+21	Mujer con trisomía 21, síndrome de Down
47,XY,+21[10]/46,XY[10]	Varón mosaico para células con trisomía 21 y células normales (10 células para cada cariotipo)
46,XY,del(4)(p14)	Varón con deleción distal y terminal del brazo corto del cromosoma 4 desde la banda p14 hasta el extremo
46,XX,dup(5)(p14p15.3)	Mujer con una duplicación en el brazo corto del cromosoma 5 entre las bandas p14 y p15.3
45,XY,der(13;14)(q10;q10)	Varón con translocación Robertsoniana equilibrada de los cromosomas 13 y 14. El cariotipo revela que faltan un 13 y un 14 normales, sustituidos por un cromosoma derivado compuesto de los brazos largos de los cromosomas 13 y 14
46,XY,t(11;22)(q23;q22)	Varón con translocación recíproca equilibrada de los cromosomas 11 y 22. Los puntos de rotura se encuentran en 11q23 y 22q22
46,XX,inv(3)(p21q13)	Inversión en el cromosoma 3 que se extiende de p21 a q13; puesto que incluye el centrómero, se trata de una inversión pericéntrica
46,X,r(X)(p22.3q28)	Mujer con un cromosoma X normal y un cromosoma X en anillo formado por rotura en las bandas p22.3 y q28 con fusión posterior
46,X,i(Xq)	Mujer con un cromosoma X normal y un isocromosoma del brazo largo del cromosoma X



**FIGURA 6-2**

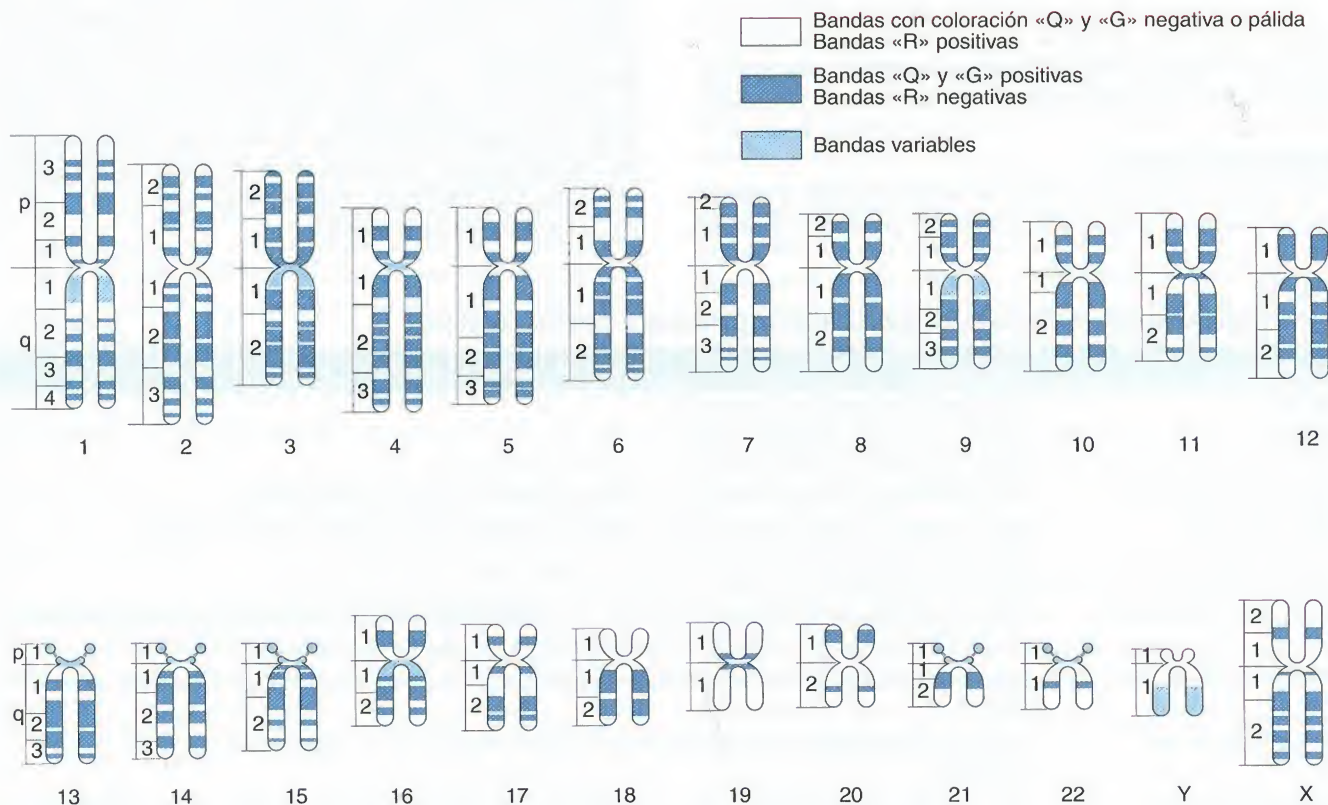
Cromosomas metacéntricos, submetacéntricos y acrocéntricos. Obsérvense la constricción y los satélites presentes en los brazos cortos de los cromosomas acrocéntricos.

En los laboratorios de citogenética se emplean varios métodos de bandeo cromosómico. El **bandeo por quinacrina** (bandeo Q) fue el primer método de tinción utilizado para producir patrones de bandeo específicos. Este método requiere un microscopio de fluorescencia y ya no se utiliza tanto como el **bandeo de Giemsa** (bandeo G). Para producir bandas G, se aplica una tinción de Giemsa una vez que las proteínas cromosómicas están parcialmente digeridas por la tripsina. El **bandeo inverso** (bandeo R) requiere un termostataje e invierte el patrón habitual blanco y negro que se observa en

las bandas G y las bandas Q. Este método es especialmente eficaz para colorear los extremos distales de los cromosomas. Otras técnicas de tinción son el **bandeo C** y las tinciones de regiones organizadoras nucleolares (**tinciones NOR**). Los últimos métodos colorean específicamente determinadas partes del cromosoma. El bandeo C colorear la **heterocromatina constitutiva**, que normalmente se encuentra cerca del centrómero, y la tinción NOR pone de relieve los satélites y los troncos de los cromosomas acrocéntricos (v. fig. 6-2).

El **bandeo de alta resolución** implica la tinción de cromosomas durante la profase o al principio de la metafase (prometáfase), antes de que alcancen la condensación máxima. Dado que los cromosomas en la profase y la prometáfase están más extendidos que los cromosomas en la metafase, el número de bandas observables para todos los cromosomas aumenta de entre unas 300 o 450 (como en la fig. 6-3) hasta nada menos que 800. Esto permite la detección de anomalías menos evidentes que normalmente no se ven con el bandeo convencional.

Las bandas de cromosomas ayudan a identificar cromosomas individuales y anomalías estructurales en los cromosomas. Las técnicas de bandeo incluyen el bandeo por quinacrina, de Giemsa, inverso, C y NOR. El bandeo de alta resolución, que utiliza cromosomas en la profase o prometáfase, aumenta el número de bandas observables.

**FIGURA 6-3**

Representación esquemática del patrón de bandeo de un cariotipo bandeo G; en este ideograma se representan 300 bandas. Los brazos cortos y largos de los cromosomas están designados y los segmentos están numerados de acuerdo con la nomenclatura estándar adoptada en el congreso de París en 1971. En esta ilustración se muestran las dos hermanas cromátides de cada cromosoma.



**Hibridación fluorescente *in situ***

En la técnica, de uso muy extendido, de la **hibridación fluorescente *in situ*** (FISH), un segmento de DNA monocatenario marcado (sonda) se expone a cromosomas desnaturalizados en metafase, profase o interfase. La sonda experimenta emparejamiento de bases complementarias (hibridación) sólo con la secuencia complementaria de DNA en una ubicación específica en uno de los cromosomas desnaturalizados. Al estar marcada la sonda con un colorante fluorescente, es posible visualizar la ubicación donde se hibrida con los cromosomas del paciente al microscopio de fluorescencia. Un uso común de la FISH es determinar si una parte de un cromosoma está suprimida en un paciente. En una persona normal, una sonda se hibrida en dos lugares, en reflejo de la presencia de dos cromosomas homólogos en un núcleo celular somático. Si una sonda del segmento cromosómico en cuestión se hibrida sólo en uno de los cromosomas del paciente, probablemente éste tiene la delección en la copia del cromosoma en el que la sonda no se hibrida. La FISH ofrece una resolución considerablemente superior a la de los métodos de bandeo de alta resolución; normalmente puede detectar delecciones de apenas un millón de pares de bases (1 Mb) de tamaño.

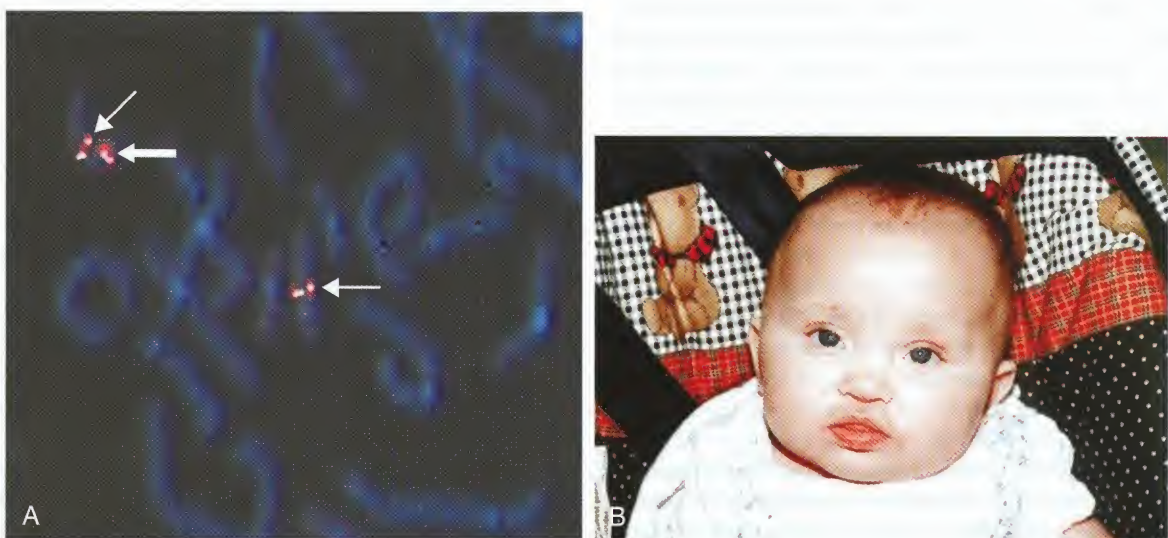
La FISH también puede detectar copias adicionales de una región cromosómica. En este caso, la sonda se hibrida en tres o más lugares en lugar de dos. Asimismo, pueden emplearse combinaciones de sondas de FISH para detectar reordenamientos cromosómicos tales como translocaciones (v. texto posterior).

En la figura 6-4, A se ilustra un resultado de FISH para un niño al que le falta un pequeño fragmento del brazo corto del cromosoma 17. Aunque una sonda centrómera (empleada como control) se hibrida en las dos copias del cromosoma 17, la sonda correspondiente a una región específica de 17p sólo se hibrida en un cromosoma. Esto demuestra la delección que causa el síndrome de Smith-Magenis (fig. 6-1B; v. también tabla 6-3 abajo).

Dado que la detección mediante FISH de cromosomas ausentes o sobrantes puede llevarse a cabo con cromosomas en interfase, no es necesario estimular las células para que se dividan para obtener cromosomas en metafase (un proceso que lleva mucho tiempo y es necesario para los métodos microscópicos tradicionales). Esto permite realizar los análisis y diagnósticos con mucha más rapidez. El análisis mediante FISH de los cromosomas en interfase se emplea habitualmente en la detección prenatal de anomalías cromosómicas fetales y en el análisis de reordenamientos cromosómicos en células tumorales.

La técnica de la FISH se ha extendido con el uso de múltiples sondas, cada una de ellas marcada con un color diferente, lo que permite detectar varias de las anomalías numéricas más frecuentes (p. ej., las de los cromosomas 13, 18, 21, X e Y) al mismo tiempo en la misma célula. Además, técnicas como el **cariotipado espectral** (*spectral karyotyping*) utilizan combinaciones variables de cinco sondas fluorescentes distintas en conjunción con cámaras y *software* de procesamiento de imagen, de manera que cada cromosoma adopta una coloración específica (pintado en toda su longitud con una serie de sondas) para su identificación rápida. Estas imágenes son especialmente útiles para la identificación de pequeños reordenamientos cromosómicos (fig. 6-5).

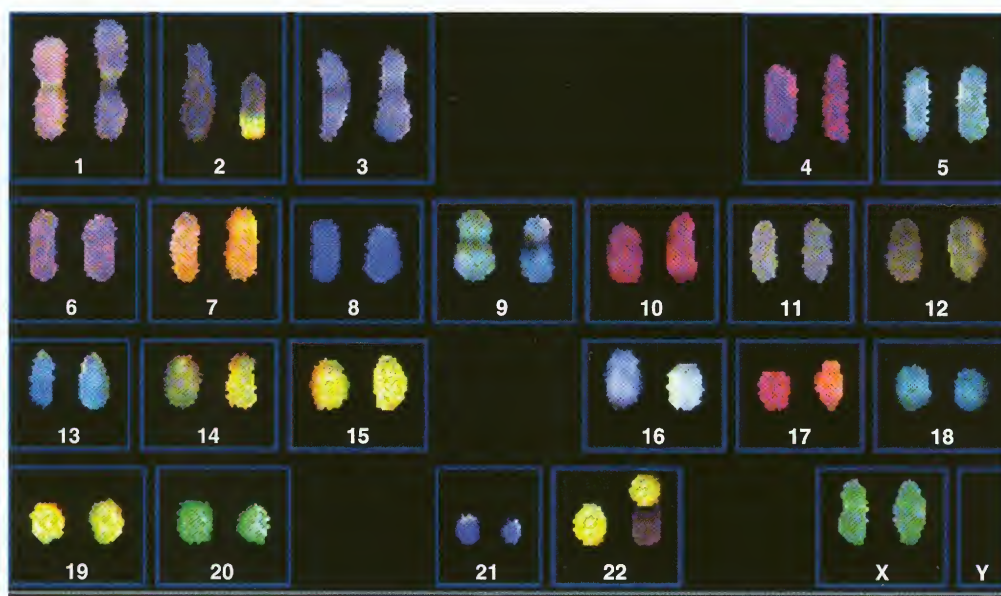
La FISH es una técnica en la cual una sonda marcada se hibrida en cromosomas en metafase, profase o interfase. Puede emplearse para detectar material cromosómico ausente o sobrante, así como reordenamientos cromosómicos. La técnica de la FISH puede extenderse con múltiples colores para detectar posibles alteraciones del número de cromosomas al mismo tiempo. Es posible usar múltiples sondas para pintar cada cromosoma con un color único, lo que facilita la detección de los reordenamientos estructurales.

**FIGURA 6-4**

**A**, Resultado de una hibridación fluorescente *in situ* (FISH). Las *flechas delgadas* señalan la sonda que hibrida el centrómero del cromosoma 17 y la *flecha gruesa* señala una sonda que hibrida con 17p. La última sonda sólo revela un punto en este individuo, que tiene una delección de 17p causante de síndrome de Smith-Magenis. (Por cortesía del Dr. Arthur Brothman, University of Utah Health Sciences Center.)

**B**, Rostro de un niño con síndrome de Smith-Magenis. Obsérvese la frente amplia y el rostro relativamente plano. (Por cortesía de la Dra. Marilyn C. Jones, Children's Hospital, San Diego.)



**FIGURA 6-5**

Cariotipo espectral (*spectral karyotyping*). La potencia del cariotipado espectral se demuestra con la identificación de un reordenamiento entre los cromosomas 2 y 22. Obsérvese que una parte del cromosoma 2 (morado) ha intercambiado su posición con una parte del cromosoma 22 (amarillo).

(Por cortesía del Dr. Art Brothman, University of Utah Health Sciences Center.)

### Hibridación genómica comparada

Las pérdidas o duplicaciones de cromosomas enteros o regiones cromosómicas específicas pueden detectarse mediante un procedimiento denominado **hibridación genómica comparada** (CGH, del inglés *comparative genomic hybridization*) (fig. 6-6). Se extrae DNA de una fuente de prueba, como células de un tumor o células de la sangre de un paciente. A continuación, el DNA se marca con una sustancia que adopta un color (p. ej., rojo) al microscopio de fluorescencia. El DNA procedente de las células de control normales se marca con un segundo color (p. ej., verde). En la primera versión de la CGH, ambos conjuntos de DNA se hibridan en cromosomas normales en metafase en un porta. Si cualquier región cromosómica está duplicada en la célula tumoral, la región correspondiente del cromosoma en metafase se hibridará con la cantidad sobrante de DNA marcado en rojo. Esta región aparecerá de color rojo al microscopio. Al contrario, si una región está suprimida en la célula tumoral, la región correspondiente del cromosoma en metafase se hibridará sólo con el DNA de control marcado en verde, y la región aparecerá de color verde al microscopio. La CGH es especialmente útil para detectar deleciones y duplicaciones en el material cromosómico de las células cancerosas, en las cuales la detección de este tipo de alteraciones puede ayudar a predecir el tipo o la gravedad del cáncer.

Una grave limitación de la CGH empleada con cromosomas en metafase radica en que las deleciones o duplicaciones inferiores a 5-10 Mb no pueden detectarse microscópicamente. Mayor resolución ofrece la CGH en micromatrices (o **microarrays**), en la cual el DNA de prueba y de control se hibrida con una micromatriz (v. cap. 3) que contiene sondas cuyas secuencias de DNA corresponden a regiones específicas del genoma. Una CGH en micromatrices de uso común contiene aproximadamente 3.000

sondas cromosómicas artificiales bacterianas (BAC, v. cap. 3) que contienen cada una insertos de DNA de unas 150 kb. Dado que las sondas de BAC se encuentran de media a 1 Mb de distancia aproximadamente, esta versión de la CGH en micromatrices puede detectar duplicaciones o deleciones de alrededor de 1 Mb de tamaño (una resolución unas 5-10 veces superior a la de la CGH con cromosomas en metafase). Otras micromatrices de BAC están dirigidas a la obtención de una mayor resolución en regiones en las cuales se sabe que las duplicaciones o deleciones están asociadas a enfermedades específicas (p. ej., microdeleciones como las del síndrome de Williams [v. más adelante]). Una limitación de las micromatrices de BAC es que las alteraciones menores que el propio inserto de BAC (de unas 150 kb) no se detectan con facilidad.

Todavía más recientemente, se ha desarrollado una CGH utilizando micromatrices que contienen centenares de miles de pequeñas sondas de oligonucleótidos (v. cap. 3). Estas micromatrices ofrecen una resolución de entre 50 y 100 kb o incluso menos, lo que permite la detección de duplicaciones y deleciones que pueden afectar a un único gen.

Además de una mejor resolución, la CGH en micromatrices ofrece otras ventajas respecto a los análisis de cariotipos tradicionales. Este proceso es altamente automático y requiere menos tiempo del personal del laboratorio. No hay necesidad de dividir células (a diferencia del análisis de cromosomas en metafase) y basta con una cantidad diminuta de DNA para analizar el genoma entero. Por estas razones, la CGH en micromatrices se está convirtiendo rápidamente en una de las técnicas de uso más habitual en los laboratorios de citogenética. El principal inconveniente de la CGH es que no puede detectar los reordenamientos equilibrados de cromosomas (esto es, translocaciones recíprocas o inversiones).



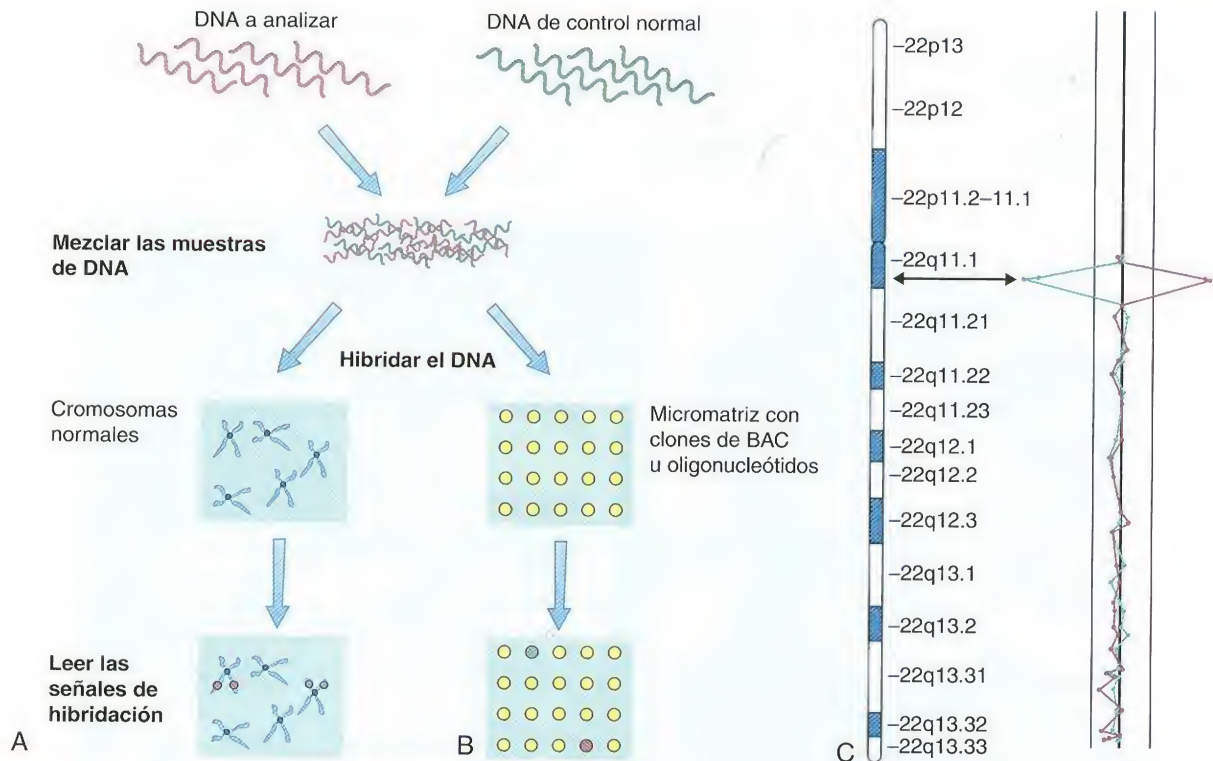


FIGURA 6-6

Técnica de la hibridación genómica comparada (CGH). **A**, El DNA de análisis marcado en rojo (en este caso proveniente de una muestra tumoral) y el DNA de referencia marcado en verde (procedente de células normales) se desnaturalizan e hibridan con cromosomas normales. El cociente de la señal verde y roja en los cromosomas hibridados indica la situación de las duplicaciones (*señal roja*) o las deleciones (*señal verde*) en los cromosomas tumorales. **B**, CGH de matriz: el DNA de análisis y el DNA normal se hibridan con sondas incluidas en una micromatriz (o *microarray*). Las duplicaciones están indicadas por la hibridación de más DNA marcado en rojo con una sonda que contiene una secuencia de DNA complementaria a la región duplicada. A la inversa, la hibridación únicamente de DNA marcado en rojo (DNA de referencia) indica una deleción de la región correspondiente. **C**, En un paciente con secuencia de DiGeorge, se llevó a cabo una prueba con CGH en la cual el DNA del paciente se marcó en verde y el DNA de control en rojo. La figura demuestra una falta de señal verde y un exceso de señal roja, que significa una deleción del cromosoma 22q11.

La técnica de la CGH, en la cual se hibrida DNA de prueba y de control marcado de manera diferente en cromosomas normales en metafase o sondas en micromatrices, permite la detección de duplicaciones y deleciones cromosómicas, pero no de reordenamientos equilibrados. La CGH en micromatrices puede detectar deleciones y duplicaciones inferiores a 100 kb y sólo requiere pequeñas cantidades de DNA.

## ANOMALÍAS DEL NÚMERO DE CROMOSOMAS

### Poliploidía

Se dice que una célula que contiene un múltiplo de 23 cromosomas en el núcleo es **euploide** (griego, *eu* = «bueno», *ploid* = «conjunto»). Así, los gametos haploides y las células somáticas diploides son euploides. La **poliploidía** —presencia de un conjunto completo de cromosomas adicionales en una célula— es habitual en las plantas y a menudo aumenta su valor para la agricultura. La poliploidía también se da en humanos, aunque con mucha menos frecuencia. Los trastornos poliploides que se han observado en humanos son la **triploidía** (69 cromosomas en el núcleo de cada célula) y la **tetraploidía** (92 cromosomas en cada núcleo celular). Los cariotipos de estos dos trastornos son 69,XXX y 92,XXXX, respectivamente (asumiendo que todos los cromosomas sexuales fueran X; pueden darse otras com-

binaciones de cromosomas X e Y). Dado que el número de cromosomas presentes en cada uno de estos trastornos es múltiplo de tres, las células son euploides en todos los casos. No obstante, los cromosomas adicionales codifican una gran cantidad de producto génico sobrante, causando múltiples anomalías tales como defectos del corazón y el sistema nervioso central.

La triploidía sólo está presente en 1 de cada 10.000 nacimientos vivos aproximadamente, pero representa un 15% estimado de las anomalías cromosómicas que se producen en la concepción. Así, la gran mayoría de las concepciones triploides se abortan de manera espontánea y este trastorno constituye una de las causas más frecuentes de pérdida fetal en los dos primeros trimestres del embarazo. Normalmente los fetos triploides que sobreviven hasta el nacimiento mueren poco después. La causa más común de triploidía es la fertilización de un óvulo por dos espermatozoides (**dispermia**). El cigoto resultante recibe 23 cromosomas del óvulo y 23 cromosomas de cada uno de los dos espermatozoides. La triploidía también puede estar causada por la fusión de un óvulo y un corpúsculo polar, cada uno de los cuales contiene 23 cromosomas, y la fertilización posterior por un espermatozoide. El **fallo meiótico**, en el cual se produce un espermatozoide u óvulo diploide, también puede dar lugar a un cigoto triploide.

La tetraploidía es mucho más infrecuente que la triploidía, tanto en la concepción como en los nacimientos vivos. Sólo se ha



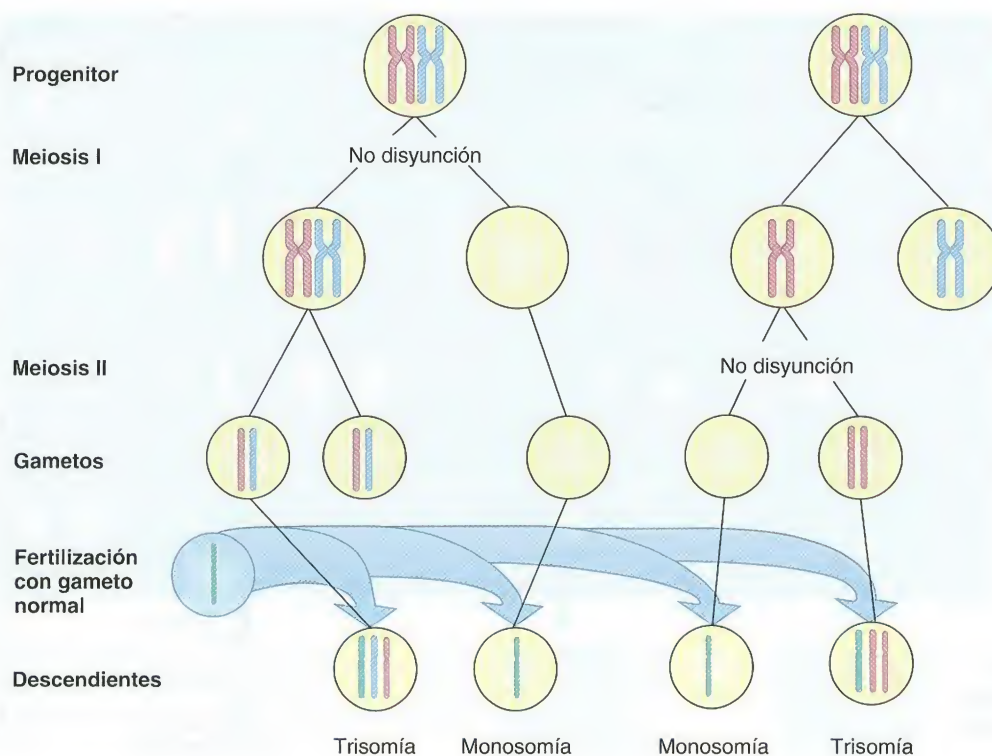


FIGURA 6-7

En la no disyunción meiótica, dos cromosomas homólogos migran a la misma célula hija en lugar de separarse normalmente y migrar a células hijas distintas. Esto produce hijos monosómicos y trisómicos.

observado en unos pocos nacimientos vivos y los niños sólo sobrevivieron un período breve. La tetraploidía puede estar causada por un fallo mitótico en las primeras etapas del embrión: todos los cromosomas duplicados migran a una de las dos células hijas. También puede deberse a la fusión de dos cigotos diploides.

Se dice que las células que tienen un múltiplo de 23 cromosomas son euploides. La triploidía (69 cromosomas) y la tetraploidía (92 cromosomas) son trastornos poliploides que se dan en humanos. La mayoría de las concepciones poliploides se abortan espontáneamente y todas son incompatibles con la supervivencia a largo plazo.

### Aneuploidía autosómica

Las células que contienen cromosomas individuales ausentes o adicionales se denominan **aneuploides** (no un múltiplo de 23 cromosomas). Normalmente sólo está afectado un cromosoma, pero es posible que haya más de un cromosoma ausente o duplicado. Las aneuploidías de los autosomas se cuentan entre las anomalías cromosómicas clínicamente más importantes. Consisten principalmente en **monosomía** (la presencia de sólo una copia de un cromosoma en una célula diploide por lo demás normal) y **trisomía** (tres copias de un cromosoma). Las monosomías autosómicas son casi siempre incompatibles con la supervivencia hasta el nacimiento y sólo se han observado pocos casos en individuos nacidos con vida. En cambio, algunas trisomías se dan con frecuencias apreciables en los nacimientos con vida. El hecho de que las trisomías produzcan consecuencias menos graves que las monosomías ilustra

un principio importante: *el cuerpo puede tolerar un exceso de material genético con mayor facilidad que su falta.*

La causa más frecuente de aneuploidía es la **no disyunción**, el fallo de los cromosomas al dividirse normalmente durante la meiosis (fig. 6-7). La no disyunción puede producirse durante la meiosis I o la meiosis II. En el gameto resultante falta un cromosoma o hay dos copias del mismo, lo que dar lugar a un cigoto monosómico o trisómico, respectivamente.

Los trastornos aneuploides consisten principalmente en monosomías y trisomías. Normalmente están causados por la no disyunción. Las monosomías autosómicas son casi siempre letales, pero algunas trisomías autosómicas son compatibles con la supervivencia.

### Trisomía 21

La **trisomía 21** (carotipo 47,XY,+21 o 47,XX,+21)\* está presente aproximadamente en 1 de cada 800-1.000 nacimientos con vida, lo que la convierte en el trastorno aneuploide autosómico más frecuente compatible con la supervivencia hasta el nacimiento. Esta trisomía causa el síndrome de Down, un fenotipo descrito originalmente por John Langdon Down en 1866. Transcurrieron casi 100 años entre la descripción de este síndrome por parte de Down y el descubrimiento (en 1959) de que está causado por la presencia de una copia extra del cromosoma 21.

Aunque existe una variación considerable en el aspecto de las personas con síndrome de Down, éstas presentan un con-

\*Por razones de brevedad, el resto de las designaciones cariotípicas de las anomalías que no afectan a los cromosomas sexuales corresponderán a un varón afectado.



junto de rasgos que ayudan al clínico a realizar el diagnóstico. Los rasgos faciales incluyen raíz nasal baja, hendiduras palpebrales ascendentes, orejas mensurablemente pequeñas y a veces con demasiados pliegues y región maxilar y malar plana, que otorgan al rostro una apariencia característica (fig. 6-8). Algunos de estos rasgos llevaron al uso del término «mongo-

lismo» en la literatura anterior, pero se trata de un término inadecuado y ya no se utiliza. Las mejillas son redondeadas y en ocasiones las comisuras de la boca están vueltas hacia abajo. El cuello es corto y la piel es redundante en la nuca, especialmente en los recién nacidos. El occipucio es plano y las manos y los pies tienden a ser bastante anchos y cortos.



**FIGURA 6-8**

**A.** Niña con síndrome de Down que ilustra los rasgos típicos de este trastorno: hendiduras palpebrales ascendentes, piel redundante en el párpado interior (pliegue epicántico), protrusión de la lengua y puente nasal bajo. **B.** La misma niña que en **A**, siete años después. Obsérvese que los rasgos típicos están presentes pero expresados de una manera menos evidente. **C.** Cariotipo de un varón con trisomía 21.



Aproximadamente el 50% de las personas con síndrome de Down muestran un profundo pliegue de flexión en las palmas (anteriormente denominado «pliegue simiesco», aunque en la actualidad este término se considera inadecuado). El tono muscular reducido (hipotonía) es un rasgo muy uniforme que ayuda a realizar el diagnóstico.

Hay varios problemas médicamente significativos que se dan con mayor frecuencia en los lactantes y niños con síndrome de Down. Aproximadamente el 3% desarrollan obstrucción del duodeno o atresia (cierre o ausencia) del esófago, el duodeno o el ano. Las infecciones respiratorias son bastante frecuentes y el riesgo de desarrollar leucemia es entre 15 y 20 veces superior en los pacientes con síndrome de Down que en la población general. El problema médico más importante es que en torno al 40% de estas personas nacen con defectos cardíacos estructurales. El más frecuente de ellos es un canal auriculoventricular (AV), un defecto en el cual los tabiques intraauricular e interventricular no se fusionan normalmente durante el desarrollo fetal. El resultado es el flujo de sangre desde el lado izquierdo del corazón al lado derecho y luego a la vasculatura pulmonar, produciendo hipertensión pulmonar. También son frecuentes las comunicaciones interventriculares (CIV). En la mayoría de las personas con síndrome de Down se observa retraso mental de moderado a grave (CI de entre 25 y 60), y este trastorno representa por sí solo aproximadamente el 10% de la totalidad de los casos de retraso mental en Estados Unidos.

Los lactantes y niños pequeños con síndrome de Down sufren otros problemas médicos. Los más importantes y frecuentes son pérdida auditiva conductiva y a veces neural, hipotiroidismo y diversas anomalías oculares. En el comentario clínico 6-1 se esboza un plan para la atención médica rutinaria de los lactantes y niños con síndrome de Down.

Los problemas médicos que se observan en los niños con síndrome de Down resultan en una tasa de supervivencia redu-

cida. Los defectos cardíacos congénitos constituyen la causa única más importante de mortalidad prematura. A principios de la década de 1960, sólo la mitad de los niños con este trastorno aproximadamente sobrevivían hasta los 5 años. Como consecuencia de las mejoras en la cirugía correctora, el tratamiento antibiótico y el manejo de la leucemia, la tasa de supervivencia ha aumentado de manera considerable en los últimos 40 años. En estos momentos se estima que en torno al 80% de los niños con síndrome de Down sobrevivirán hasta los 10 años y alrededor de la mitad sobrevivirán hasta los 50. Hay datos convincentes de que los entornos enriquecidos y las intervenciones educativas pueden producir mejoras significativas en la función intelectual.

Los varones con síndrome de Down son casi siempre estériles, con sólo algunos casos de reproducción observados. Muchas mujeres con síndrome de Down pueden reproducirse, aunque aproximadamente el 40% no ovulan. Una mujer con síndrome de Down tiene un riesgo del 50% de producir un gameto con dos copias del cromosoma 21 (que produciría un cigoto trisómico). No obstante, dado que aproximadamente el 75% de las concepciones con trisomía 21 se abortan de manera espontánea, el riesgo de tener hijos vivos afectados es muy inferior al 50% en las mujeres con síndrome de Down. Al ser infrecuente la reproducción, casi todos los casos de trisomía 21 pueden considerarse mutaciones nuevas.

Aproximadamente el 95% de los casos de síndrome de Down están causados por no disyunción y la mayor parte de los restantes se deben a translocaciones cromosómicas (v. texto posterior). Las comparaciones de los polimorfismos del cromosoma 21 en progenitores e hijos han demostrado que el cromosoma extra proviene de la madre entre el 90 y el 95% de los casos de trisomía 21. Alrededor del 75% de estas no disyunciones maternas se dan durante la meiosis I y el resto durante la meiosis II. Como se ha explicado en mayor detalle



## COMENTARIO CLÍNICO 6-1

### *Orientación anticipada y control de la salud en los niños con síndrome de Down*

En los últimos años se ha desarrollado un método denominado *control de la salud y orientación anticipada* para el cuidado y el tratamiento de las personas con síndromes genéticos y enfermedades crónicas. Tras un estudio exhaustivo de la enfermedad en cuestión (incluyendo una amplia revisión de la bibliografía), se establecen unas directrices para la detección, la evaluación y el manejo de los pacientes. Si son seguidas por el médico de atención primaria o especialista, estas directrices deben ayudar a prevenir una mayor discapacidad o enfermedad. Ilustramos el método del control de la salud y la orientación anticipada con las directrices actuales para la atención de los niños con síndrome de Down.

- Como se menciona en el texto, los canales AV representan el defecto cardíaco congénito más frecuente en los recién nacidos con síndrome de Down. La corrección quirúrgica de este trastorno es adecuada si se detecta antes de 1 año de edad; después de ese momento, la hipertensión pulmonar lleva demasiado tiempo de evolución para que la operación tenga éxito. En consecuencia, en la actualidad se recomienda la realización de un ecocardiograma durante el período neonatal.
- Dado que con frecuencia los pacientes con síndrome de Down presentan estrabismo (desviación del ojo respecto al eje visual normal) y otros problemas oculares, el médico debe examinarlos con regularidad. Si se observa cualquier síntoma o signo, el paciente se deriva a un oftalmólogo

familiarizado con el síndrome de Down. En los niños asintomáticos se recomienda la realización de una exploración oftalmológica antes de los 4 años de edad para evaluar la agudeza visual.

- El hipotiroidismo es habitual, especialmente durante la adolescencia. Por tanto, es necesario mediar anualmente los valores de hormona tiroidea.
- En los niños con síndrome de Down se observa pérdida auditiva neurosensorial y conductiva. El seguimiento de rutina debe incluir una prueba de audición en el nacimiento y cada 6 meses hasta los 2 años de edad, con pruebas subsiguientes según sea necesario.
- La inestabilidad de las vértebras primera y segunda ha provocado lesiones de la médula espinal en algunos pacientes con síndrome de Down de edad avanzada. Por tanto, se recomienda llevar a cabo pruebas de diagnóstico por la imagen a los niños con síntomas neurológicos y en quienes planeen participar en actividades atléticas.
- La derivación de los lactantes y niños con síndrome de Down a programas preescolares para realizar intervenciones en las discapacidades del desarrollo es un componente importante de la atención rutinaria.

Se han elaborado series de directrices similares para los niños con trisomía 18, síndrome de Williams y síndrome de Turner. En principio, el método de la orientación anticipada y el control de salud puede aplicarse a cualquier enfermedad genética de la que se disponga de conocimiento suficiente.



antes, existe una estrecha relación entre la edad materna y el riesgo de tener un hijo con síndrome de Down.

Se observa mosaicismo aproximadamente entre el 2 y el 4% de los nacidos vivos con trisomía 21. Estas personas tienen algunas células somáticas normales y otras con trisomía 21. Este tipo de mosaicismo en un varón se designa  $47,XY,+21[10]/46,XY[10]$ , donde los números entre corchetes indican el número de células con cada cariotipo. La causa más frecuente de mosaicismo en la trisomía es una concepción trisómica seguida de pérdida del cromosoma extra durante la mitosis en algunas células embrionarias. A menudo el mosaicismo provoca una expresión clínica más leve del fenotipo asociado a una anomalía cromosómica.

En función del momento y el modo en que se originó el mosaicismo, algunas personas presentan **mosaicismo tisular**. Tal como indica el término, este tipo de mosaicismo está confinado a determinados tejidos. Esto puede complicar el diagnóstico, porque normalmente los cariotipos se elaboran en un número limitado de tipos tisulares (normalmente linfocitos circulantes extraídos de una muestra de sangre o, con menor frecuencia, fibroblastos procedentes de una biopsia cutánea). El mosaicismo que afecta principalmente a la línea germinal de un progenitor puede provocar múltiples recurrencias del síndrome de Down en los hijos. Este factor ayuda a explicar el hecho de que el riesgo de recurrencia del síndrome de Down en las madres de menos de 30 años de edad se sitúa en torno al 1% (esto es, 10 veces superior al riesgo poblacional para este grupo de edad).

Teniendo en cuenta la prevalencia y la importancia clínica del síndrome de Down, se han realizado esfuerzos considerables para definir los genes específicos responsables de este trastorno. Se están utilizando métodos moleculares, tales como la clonación y la secuenciación, para identificar genes específicos en esta región que son responsables del fenotipo del síndrome de Down, y la disponibilidad de una secuencia de DNA completa para el cromosoma 21 ha facilitado el proceso. Un candidato para el retraso mental en el síndrome de Down es *DYRK1A*, un gen de la cinasa que causa defectos en el aprendizaje y la memoria cuando está sobreexpresado en ratones. Otro gen situado en la región crítica, *APP*, codifica la proteína precursora del amiloide  $\beta$ . Es probable que una tercera copia de *APP* explique la presencia de manifestaciones de la enfermedad de Alzheimer en casi todos los pacientes con síndrome de Down para los 40 años de edad. Las mutaciones de *APP* causan un pequeño porcentaje de los casos de enfermedad de Alzheimer (v. cap. 12) y los individuos con síndrome de Down con trisomías parciales que no incluyen el gen *APP* no desarrollan manifestaciones de la enfermedad de Alzheimer.

La trisomía 21, que causa el síndrome de Down, es la aneuploidía autosómica más frecuente en los nacimientos con vida. Los problemas más significativos son retraso mental, obstrucción de tubo digestivo, defectos cardíacos congénitos e infecciones respiratorias. El cromosoma 21 extra proviene de la madre aproximadamente en el 90% de los casos. Se observa mosaicismo en el 2-4% de los casos de síndrome de Down, a menudo con un fenotipo más leve. Se están identificando genes específicos que contribuyen a la aparición del fenotipo del síndrome de Down.

## Trisomía 18

La trisomía 18 ( $47,XY,+18$ ), también denominada síndrome de Edwards, es la segunda trisomía autosómica más frecuente, con una prevalencia de en torno a 1 caso por cada 6.000 nacimientos con vida. No obstante, es mucho más frecuente en la concepción y constituye la anomalía cromosómica más frecuente en los mortinatos con malformaciones congénitas. Se estima que menos del 5% de las concepciones con trisomía 18 sobreviven hasta el nacimiento.

El fenotipo del síndrome de Edwards es tan característico como el del síndrome de Down, pero, al ser menos frecuente, tiene menos probabilidades de reconocerse clínicamente. Los niños con trisomía 18 tienen defecto del crecimiento prenatal (peso bajo para la edad gestacional), rasgos faciales característicos y una anomalía de la mano característica que muchas veces ayuda al clínico a realizar el diagnóstico inicial (fig. 6-9). Las anomalías menores de importancia diagnóstica son orejas pequeñas con hélices pegadas, boca pequeña que a menudo es difícil de abrir, esternón corto y dedo gordo corto. La mayoría de los bebés con trisomía 18 presentan malformaciones importantes. Los defectos cardíacos congénitos, especialmente las CIV, son los más habituales y están presentes en el 90% de los niños. Otras malformaciones congénitas médicamente significativas son onfalocelo (protrusión del intestino en el cordón umbilical), aplasia radial (radio ausente), hernia diafragmática y, en ocasiones, espina bífida.

En torno al 50% de los niños con trisomía 18 mueren en las primeras semanas de vida y sólo el 5% sobreviven hasta los 12 meses de edad. Una combinación de factores, incluyendo neumonía por aspiración, predisposición a infecciones y apneas y defectos cardíacos congénitos, explica la elevada tasa de mortalidad.



**FIGURA 6-9**

Niña de 3 años de edad con trisomía 18 (síndrome de Edwards) con rasgos faciales típicos que incluyen cabeza estrecha, fisuras palpebrales cortas y orejas externas malformadas, así como superposición característica del dedo índice sobre el dedo medio.



En la mayoría de los pacientes con trisomía 18 que sobreviven al período de lactancia se observan discapacidades del desarrollo notables. El grado de retraso es mucho más significativo que en el síndrome de Down y la mayoría de los niños no pueden caminar sin ayuda. Sin embargo, los niños con trisomía 18 avanzan un tanto en sus hitos, y los niños mayores adquieren algunas habilidades comunicativas.

Más del 95% de los pacientes con síndrome de Edwards tienen trisomía 18 completa; sólo un pequeño porcentaje presentan mosaicismo. Como en la trisomía 21, el efecto de la edad de la madre es significativo. Los análisis moleculares indican que, como en la trisomía 21, aproximadamente el 90% de los casos de trisomía 18 son consecuencia de un cromosoma extra transmitido por la madre.

### Trisomía 13

La trisomía 13 (47,XY,+13), también denominada síndrome de Patau, se da aproximadamente en 1 de cada 10.000 nacimientos. El patrón de malformación es bastante característico y normalmente permite su reconocimiento clínico. Consiste principalmente en hendiduras bucofaciales, microftalmía (ojos pequeños, formados anormalmente) y polidactilia postaxial (fig. 6-10). Con frecuencia se observan malformaciones del sistema nervioso central, así como defectos cardíacos y anomalías renales. También puede darse aplasia cutánea (un defecto del cuero cabelludo en el occipucio posterior).

La tasa de supervivencia es muy similar a la de la trisomía 18 y el 95% de los niños nacidos vivos mueren durante el primer año de vida. Los niños que sobreviven el período de lactancia experimentan un retraso del desarrollo significativo y sus capacidades rara vez superan las de un niño de 2 años. Sin embargo, como en la trisomía 18, los niños con trisomía 13 avanzan un tanto en su desarrollo y pueden comunicarse con sus familias hasta cierto punto.

En torno al 80% de los pacientes con síndrome de Patau tienen trisomía 13 completa. La mayoría de los pacientes restantes presentan trisomía del brazo largo del cromosoma 13 debido a una translocación (v. texto posterior). Como en las trisomías 18 y 21, el riesgo de tener un niño con este trastorno aumenta con una edad materna avanzada. Se calcula que al menos el 95% de las concepciones con trisomía 13 se pierden espontáneamente durante el embarazo.

**En ocasiones las trisomías de los cromosomas 13 y 18 son compatibles con la supervivencia hasta el nacimiento, aunque el 95% o más de los fetos afectados se abortan espontáneamente. Estas trisomías son mucho menos frecuentes en el nacimiento que la trisomía 21 y producen manifestaciones patológicas más graves, con una mortalidad del 95% durante el primer año de vida. Como en la trisomía 21, se observa un efecto de la edad de la madre y el cromosoma extra proviene de ésta en el 90% de los casos aproximadamente.**

### Trisomías, no disyunción y edad materna

La prevalencia del síndrome de Down en los hijos de madres de edades diferentes se muestra en la figura 6-11. En las madres de menos de 30 años de edad, el riesgo es inferior a 1/1.000.

Aumenta aproximadamente a 1/400 a los 35 años, 1/100 a los 40 años y a en torno a 1/25 después de los 45 años de edad. La prevalencia de la mayoría de las otras trisomías, incluyendo aquellas en las cuales el feto no sobrevive hasta el nacimiento, también aumenta a medida que lo hace la edad materna. Este riesgo constituye una de las principales indicaciones del diagnóstico prenatal en las mujeres de más de 35 años de edad (v. cap. 13).

Para explicar este incremento se han planteado varias hipótesis, incluyendo la idea de que el embarazo trisómico tiene menos probabilidades de sufrir un aborto espontáneo en



**FIGURA 6-10**

**A.** Recién nacido con trisomía 13 completa (síndrome de Patau). Este bebé tiene fisura palatal, comunicación interauricular, hernia inguinal y polidactilia postaxial de la mano izquierda. **B.** Niño con trisomía 13 completa a los 7 años de edad (la supervivencia después del primer año es infrecuente). Presenta deterioro visual y auditivo significativo.



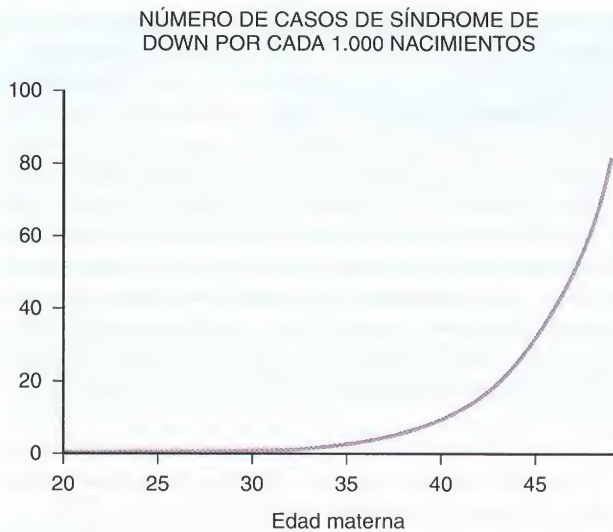


FIGURA 6-11

Prevalencia del síndrome de Down en los nacimientos con vida en relación con la edad de la madre. La prevalencia aumenta con la edad materna y es especialmente notable después de los 35 años de edad.

(Datos procedentes de Hook EB, Chambers GM. *Birth defects*. 1977;23[3A]:123-41.)

las mujeres de mayor edad. Estudios directos de la frecuencia de las anomalías cromosómicas en los espermatozoides y los óvulos indican que el patrón se debe más bien a un aumento de la no disyunción en las madres de edad avanzada. Recuerdese que casi todos los ovocitos de la mujer se forman durante el desarrollo embrionario. (Hay indicios recientes de que un pequeño número de ovocitos puede producirse en un momento de la vida posterior.) Permanecen suspendidos en la profase I hasta que se liberan durante la ovulación. Así, un óvulo producido por una mujer de 45 años tiene también unos 45 años. Este largo período de suspensión en la profase I podría deteriorar la disyunción cromosómica normal, aunque no se conoce la naturaleza precisa de este mecanismo.

Se han examinado muchos factores para determinar si pueden afectar a la frecuencia de la no disyunción en las mujeres. Éstos incluyen los valores hormonales, el consumo de cigarrillos, la enfermedad tiroidea autoinmune, el consumo de alcohol y la radiación (la última no aumenta la no disyunción cuando se administra en dosis muy grandes a animales de experimentación). Sin embargo, ninguno de estos factores ha revelado correlaciones uniformes con la no disyunción en humanos, y la edad materna sigue siendo el único factor correlacionado conocido.

Aunque existe una estrecha relación entre la edad materna y el síndrome de Down, aproximadamente tres cuartas partes de los niños con síndrome de Down tienen madres de menos de 35 años de edad. Esto se debe a que la gran mayoría de los niños (más del 90%) son concebidos por mujeres de este grupo de edad.

Numerosos estudios, incluyendo el análisis directo de los espermatozoides, han probado la hipótesis de un efecto de la edad paterna en las trisomías. La idea generalizada es que este efecto, si existe, es insignificante. Esto podría ser reflejo del hecho de que los espermatozoides, a diferencia de los ovocitos, se generan a lo largo de toda la vida del hombre.

Prácticamente la totalidad de las trisomías aumentan con la edad materna como consecuencia de la no disyunción en las madres de edad avanzada. Hay pocos indicios que respalden un efecto de la edad paterna en la no disyunción en los varones.

### Aneuploidía de los cromosomas sexuales

De los niños nacidos vivos, aproximadamente 1 de cada 400 varones y 1 de cada 650 mujeres presentan algún tipo de aneuploidía de los cromosomas sexuales. Las consecuencias de esta clase de aneuploidía son menos graves que las de las aneuploidías autosómicas, gracias sobre todo a la inactivación del cromosoma X. Con la excepción de la ausencia de cromosoma X, todas las aneuploidías de los cromosomas sexuales son compatibles con la supervivencia al menos en algunos casos.

### Monosomía del cromosoma X (síndrome de Turner)

El fenotipo asociado a un único cromosoma X (45,X) fue descrito por Henry Turner en 1938. (Otto Ullrich realizó una descripción anterior en 1930.) Las personas con síndrome de Turner son mujeres y normalmente muestran un fenotipo característico, incluyendo presencia variable de estatura baja proporcionada, infantilismo sexual y disgénesis ovárica y un patrón de malformaciones mayores y menores. Las características físicas pueden incluir rostro en forma triangular; orejas externas con rotación posterior, así como un cuello grueso y «cuello alado» (fig. 6-12). Además, el tórax es ancho y tiene



FIGURA 6-12

Niña con síndrome de Turner (45,X). Obsérvese el cuello típicamente ancho y alado. La estatura es reducida y se observa hinchazón (linfedema) en los tobillos y las muñecas.



forma de escudo. En el nacimiento se observa linfedema de las manos y los pies. Muchas pacientes con síndrome de Turner presentan defectos cardíacos congénitos, sobre todo lesiones obstructivas del lado izquierdo del corazón (válvula aórtica bicúspide en el 50% de las pacientes y coartación [estrechamiento] de la aorta en el 15-30%). Las obstrucciones graves deben repararse quirúrgicamente. Aproximadamente el 50% de las personas con síndrome de Turner sufren defectos renales estructurales, pero normalmente éstos no causan problemas médicos. Suele observarse cierta disminución en la habilidad perceptual espacial, pero en general la inteligencia es normal.

Las niñas con síndrome de Turner tienen estatura baja proporcionada y no experimentan el estirón adolescente. La edad madura está reducida en unos 20 cm de media. La administración de hormona del crecimiento aumenta un tanto la altura de estas niñas y en la actualidad normalmente las familias escogen este tratamiento. En la mayoría de las personas con síndrome de Turner se observan cintas de tejido conectivo en lugar de ovarios (disgénesis ovárica). Al no tener ovarios normales, normalmente no desarrollan las características sexuales secundarias y la mayoría de las mujeres con este trastorno son infértiles (en torno al 5-10% presentan un desarrollo ovárico suficiente para tener la menarquia, y un pequeño número de ellas han tenido hijos). Las adolescentes con síndrome de Turner suelen tratarse con estrógenos para favorecer el desarrollo de las características sexuales secundarias. Posteriormente se continúa la administración de una dosis reducida para mantener estas características y ayudar a prevenir la osteoporosis.

Muchas veces el diagnóstico del síndrome de Turner se realiza en la recién nacida, especialmente en caso de cuello alado perceptible junto al defecto cardíaco. Los rasgos faciales son más leves que en las anomalías autosómicas antes descritas, pero a menudo el clínico experimentado puede diagnosticar el síndrome de Turner en función de uno o más de los indicios mencionados. Si el síndrome de Turner pasa inadvertido en la etapa infantil, suele diagnosticarse más tarde debido a estatura baja o amenorrea.

Las anomalías cromosómicas en las personas con síndrome de Turner son bastante variables. Alrededor del 50% de las pacientes tienen un cariotipo 45,X en los linfocitos periféricos. Al menos entre el 30 y el 40% presentan mosaicismo, sobre todo 45,X/46,XX y con menos frecuencia 45,X/46,XY. Los mosaicos que tienen cromosomas Y en algunas células están predispuestas a las neoplasias (gonadoblastomas) en el tejido fibroso gonadal. En torno al 10-20% de las pacientes con síndrome de Turner muestran anomalías estructurales del cromosoma X que incluyen la delección de algunos o todos los Xp. Esta variación en las anomalías cromosómicas ayuda a explicar la considerable variación fenotípica que se observa en este síndrome.

Aproximadamente entre el 60 y el 80% de los casos de monosomía X están causados por la ausencia de cromosoma sexual del padre durante las primeras fases de la mitosis en el embrión o la meiosis en el padre (esto es, el hijo sólo recibe un cromosoma X de la madre). Se estima que el cariotipo 45,X está presente en el 1-2% de las concepciones, pero el síndrome de Turner sólo afecta a 1/2.000-3.000 niñas nacidas vivas. Así, la gran mayoría (más del 99%) de las concepciones 45,X se pierden antes del nacimiento. De las que sobreviven hasta el nacimiento, muchas son mosaicos cromosómicos; es especialmente frecuente el mosaicismo de la placenta sola (**mosaicismo confinado a la**

placenta). Es probable que la presencia de algunas células normales en los fetos mosaicos aumente la supervivencia fetal.

El análisis molecular ha empezado a situar genes específicos implicados en el fenotipo del síndrome de Turner. Por ejemplo, las mutaciones del gen *SHOX*, que codifica un factor de transcripción expresado en las extremidades embrionarias, produce estatura baja. Este gen está situado en la punta distal de los brazos cortos de los cromosomas X e Y (en una región del cromosoma X que no sufre inactivación; v. comentario clínico 6-2). Así, normalmente se transcribe en dos copias tanto en varones como en mujeres. En las mujeres con síndrome de Turner, este gen sólo estaría presente en una copia activa y la haploinsuficiencia resultante contribuye a la estatura baja.

**La mayoría de las mujeres con síndrome de Turner tienen un cariotipo 45,X. Aunque se trata de un trastorno común en la concepción, es relativamente raro en los recién nacidos, lo que refleja una tasa muy elevada de abortos espontáneos. El mosaicismo, incluyendo el mosaicismo confinado a la placenta, parece aumentar la probabilidad de supervivencia hasta el nacimiento.**

### Síndrome de Klinefelter

Como los síndromes de Down y Turner, el síndrome asociado a un cariotipo 47,XXY se identificó antes de que se conociera la anomalía cromosómica subyacente. Descrito en 1942 por Harry Klinefelter, el síndrome que tiene su nombre está presente aproximadamente en 1 de cada 500 o 1.000 nacimientos de sexo masculino. Aunque es una causa frecuente de hipogonadismo primario en los varones, el fenotipo del síndrome de Klinefelter es menos evidente que los de los síndromes descritos hasta ahora. Los pacientes con síndrome de Klinefelter tienden a ser más altos que la media, con brazos y piernas desproporcionadamente largos (fig. 6-13). La exploración clínica de los pacientes pospúberes revela testículos pequeños (de menos de 10 ml de volumen) y la mayoría de los pacientes con síndrome de Klinefelter son estériles como consecuencia de la atrofia de los túbulos seminíferos. Los valores de testosterona en adolescentes y adultos son bajos. Aproximadamente una tercera parte de las personas afectadas presentan ginecomastia (desarrollo de las mamas), que conlleva un mayor riesgo de cáncer de mama, riesgo que puede reducirse mediante mastectomía (extirpación de las mamas). Normalmente el pelo corporal es escaso tras la pubertad y la masa muscular suele ser reducida. Además, hay una predisposición a discapacidades del aprendizaje y reducción del CI verbal. Aunque en general la inteligencia se sitúa en el intervalo normal, el CI es de media entre 10 y 15 puntos inferior al de los hermanos de la persona afectada. Debido a la sutileza del trastorno, muchas veces el síndrome de Klinefelter no se diagnostica hasta después de la pubertad y, en ocasiones, su presencia se determina por primera vez en clínicas de fertilidad.

En alrededor del 50% de los casos de Klinefelter el cromosoma X extra procede de la madre y el síndrome aumenta de incidencia con la edad materna avanzada. El mosaicismo, que está presente en el 15% de los pacientes aproximadamente, incrementa la probabilidad de producción variable de esperma. También se han observado individuos con los cariotipos





## COMENTARIO CLÍNICO 6-2

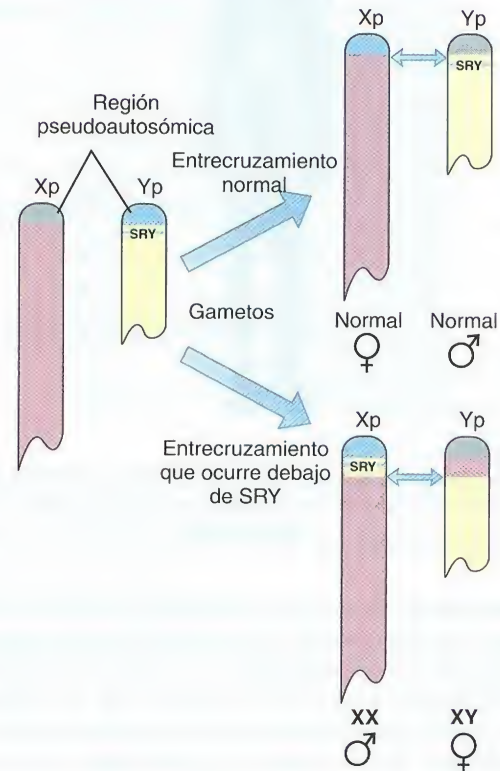
## Varones XX, mujeres XY y base genética de la determinación sexual

Durante la meiosis normal en el varón se produce un entrecruzamiento entre la punta del brazo corto del cromosoma Y y la punta del brazo corto del cromosoma X. Estas regiones de los cromosomas X e Y contienen secuencias de DNA muy similares. Por su similitud con el comportamiento de los autosomas durante la meiosis, la porción distal del cromosoma Y se conoce como región **pseudoautosómica**. Contiene aproximadamente 2,5 Mb.

En el lugar inmediatamente centrómero a la región pseudoautosómica se encuentra un gen denominado *SRY* (región determinante del sexo en el cromosoma Y). Este gen, que se expresa en el desarrollo embrionario, codifica un producto que interactúa con otros genes para iniciar la transformación del embrión no diferenciado en varón (incluyendo diferenciación de células de Sertoli y secreción de sustancia inhibidora mülleriana). El producto del gen *SRY* es miembro de la familia del grupo de alta movilidad (HMG, del inglés *high mobility group*) de los factores de transcripción que pliegan el DNA. Al plegar el DNA, se cree que la proteína favorece las interacciones DNA-DNA que desencadenan acontecimientos de la cascada del desarrollo que llevan a la diferenciación masculina. En concreto, la proteína codificada por *SRY* interactúa de manera antagonista con la de *DAX1*, que inhibe los genes favorecedores de la diferenciación del embrión en un varón. En ausencia de *SRY*, *DAX1* continúa inhibiendo estos genes y se crea un embrión femenino.

Las mutaciones de pérdida de función de *SRY* pueden dar lugar a individuos con un cariotipo XY pero un fenotipo femenino. Además, cuando el gen *Sry* murino se inserta experimentalmente en un embrión murino femenino, se produce un ratón de sexo masculino. Así, existen datos concluyentes que respaldan que el gen *SRY* es el iniciador de la diferenciación sexual masculina en el embrión. Las mutaciones de otro miembro de esta familia de genes, *SOX9*, pueden producir inversión sexual (mujeres XY) y displasia campomélica (malformaciones del hueso y el cartílago).

Aproximadamente 1 de cada 20.000 varones presenta un fenotipo similar al síndrome de Klinefelter (sin estatura elevada), pero la evaluación cromosómica revela que tiene un cariotipo *femenino* normal (46,XX). Se ha demostrado que estos varones XX tienen un cromosoma X que incluye el gen *SRY*. Esto se explica como el resultado de un entrecruzamiento defectuoso de los cromosomas X e Y durante la meiosis masculina, de tal manera que el gen *SRY*, en lugar de permanecer en el cromosoma Y, se traslada al cromosoma X. En consecuencia, el hijo que hereda este cromosoma X del padre tiene un fenotipo masculino. A la inversa, es evidente que un hijo que hereda un cromosoma Y sin el gen *SRY* sería una mujer XY. Estas mujeres tienen cintas gonadales en lugar de ovarios y características sexuales secundarias poco desarrolladas.



Los brazos cortos distales de los cromosomas X e Y intercambian material durante la meiosis en el varón. La región del cromosoma Y donde se produce este entrecruzamiento se denomina región pseudoautosómica. El gen *SRY*, que desencadena el proceso que lleva a la diferenciación gonadal masculina, está situado inmediatamente adyacente a la región pseudoautosómica. En ocasiones, el entrecruzamiento tiene lugar en el lado centromérico del gen *SRY*, por lo que éste se sitúa en un cromosoma X en lugar de en el cromosoma Y. El hijo que reciba este cromosoma X será un varón XX y el que reciba el cromosoma Y será una mujer XY.

48,XXX Y y 49,XXXXY. Dado que tienen un cromosoma Y, tienen un fenotipo masculino, pero el grado de deficiencia mental y anomalías físicas aumenta con cada cromosoma X adicional.

El tratamiento con testosterona, iniciado a mediados de la adolescencia, puede potenciar las características sexuales secundarias y ayuda a reducir el riesgo de osteoporosis. Hay indicios de que este tratamiento también mejora el bienestar psicológico.

**Los varones con síndrome de Klinefelter (47,XXY) son más altos de la media, pueden tener un CI reducido y normalmente son estériles. A veces se recomienda el tratamiento con testosterona y la mastectomía para corregir la ginecomastia.**

## Trisomía X

El cariotipo 47,XXX está presente aproximadamente en 1/1.000 mujeres y suele tener consecuencias benignas. Rara

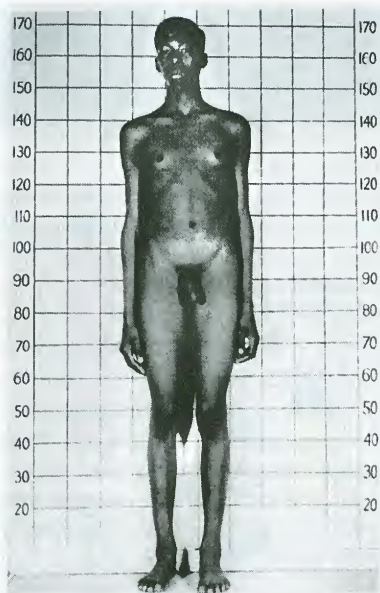
vez se observan anomalías físicas manifiestas, pero estas mujeres sufren a veces de esterilidad, irregularidad menstrual o retraso mental leve. Como en el síndrome de Klinefelter, con frecuencia el cariotipo 47,XXX se determina por primera vez en clínicas de fertilidad. Aproximadamente el 90% de los casos son consecuencia de una no disyunción en la madre y, al igual que en otras trisomías, la incidencia aumenta en los hijos de madres de edad avanzada.

También se han observado mujeres con cuatro, cinco o incluso más cromosomas X. Cada cromosoma X adicional se acompaña de un mayor grado de retraso mental y anomalías físicas.

## Síndrome 47,YYY

La última aneuploidía de los cromosomas sexuales que describiremos aquí es el cariotipo 47,YYY. Los varones con este cariotipo tienden a ser más altos que la media y tienen un CI entre 10 y 15 puntos inferior. Este trastorno, que causa pocos



**FIGURA 6-13**

Varón con el síndrome de Klinefelter (47,XXY). La estatura es elevada, puede haber ginecomastia y la forma corporal puede ser un tanto femenina.

(De McKusick VA. *J Chronic Dis.* 1960;12:1-202.)

problemas físicos, alcanzó gran notoriedad cuando se descubrió que su incidencia en la población encarcelada masculina alcanzaba 1/30, en comparación con 1/1.000 en la población masculina general. Esto llevó a proponer que este cariotipo podría conferir una predisposición al comportamiento violento delictivo. Varios estudios han abordado esta cuestión y han revelado que los varones XYY no están inclinados a cometer delitos violentos. No obstante, hay indicios de una mayor incidencia de trastornos conductuales menores, tales como hiperactividad, trastorno por déficit de atención y discapacidades del aprendizaje.

Los cariotipos 47,XXX y 47,XXY están presentes aproximadamente en 1/1.000 mujeres y varones, respectivamente. Ambos implican una leve reducción del CI pero pocos problemas físicos.

### ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS Y ABORTO ESPONTÁNEO

Durante mucho tiempo fue difícil detectar las primeras fases del embarazo con seguridad. Así, era posible que una mujer se quedara embarazada pero perdiera el embrión antes de conocer su embarazo. Las sensibles pruebas de detección en orina de la gonadotropina coriónica, que aumenta cuando el embrión se implanta en la pared uterina, han permitido a los investigadores situar exactamente la presencia del embarazo en esta fase inicial. El seguimiento de las mujeres en las que la implantación se verificó de esta manera ha puesto de manifiesto que aproximadamente una tercera parte de los embarazos se pierden durante la implantación (se ignora el número que se pierde antes de la misma). Por tanto, el aborto espontáneo es frecuente en los humanos.

Como se ha mencionado antes, las anomalías cromosómicas constituyen la principal causa conocida de aborto es-

pontáneo. Se estima que un mínimo de entre el 10 y el 20% de las concepciones presentan una anomalía cromosómica, y que al menos el 95% de las concepciones cromosómicamente anormales se pierden antes del nacimiento. Los estudios de los cariotipos de los abortos indican que en torno al 50% de las anomalías son trisomías, el 20% monosomías, el 15% triploides y el resto consisten en tetraploides y anomalías estructurales. Algunas anomalías cromosómicas que son frecuentes en la concepción rara vez (o nunca) sobreviven hasta el nacimiento. Por ejemplo, se cree que la trisomía 16 es la más común en la concepción, pero nunca se da en nacimientos con vida.

Es posible estudiar las anomalías cromosómicas directamente en el espermatozoides y los óvulos. Normalmente los ovocitos se obtienen de material no utilizado en estudios de fertilización *in vitro*. Los cariotipos obtenidos de estas células indican que entre el 20 y el 25% de los ovocitos tienen cromosomas ausentes o adicionales. Los espermatozoides humanos pueden estudiarse mediante análisis con FISH o tras fusionarlos con ovocitos de hámster para que su DNA empiece la mitosis y se condense, lo que permite una mejor visualización. La frecuencia de la aneuploidía en estos espermatozoides se sitúa del 3 al 4%. Las anomalías estructurales (v. texto posterior) están presentes aproximadamente en el 1% de los ovocitos y el 5% de los espermatozoides y la incidencia aumenta con la edad paterna avanzada. Sin duda, esta elevada tasa de anomalías cromosómicas contribuye de manera importante a los abortos espontáneos posteriores.

Estas aproximaciones, aunque informativas, pueden presentar algunos sesgos. Por ejemplo, las madres en quienes se lleva a cabo la fertilización *in vitro* no constituyen una muestra representativa de la población. Además, sus ovocitos han sido estimulados de manera artificial y sólo se estudian los ovocitos que no pudieron ser fertilizados por espermatozoides. Así, los propios ovocitos podrían no ser una muestra representativa. Los espermatozoides estudiados en los híbridos de humano y hámster sólo representan los que son capaces de penetrar en el ovocito de hámster y de nuevo podrían no ser una muestra representativa.

El análisis con FISH de la aneuploidía puede evaluar miles de células bastante rápido, lo que le otorga una ventaja importante respecto al procedimiento del hámster. En general, los estudios con FISH han arrojado resultados similares a los estudios con humano-hámster, lo que demuestra que, de media, la frecuencia de la disomía se sitúa aproximadamente en el 0,15% para cada autosoma y en el 0,26% para los cromosomas sexuales. Varios estudios han confirmado también la tendencia a frecuencias elevadas de no disyunción de los cromosomas sexuales y algunos cromosomas acrocéntricos, incluyendo el cromosoma 21, en los espermatozoides.

El aborto espontáneo es frecuente en los humanos: alrededor de una tercera parte de los embarazos se pierden espontáneamente después de la implantación. Las anomalías cromosómicas, que se han estudiado en el espermatozoides y los óvulos y en abortos y mortinatos, son una causa importante de aborto espontáneo.



## ANOMALÍAS DE LA ESTRUCTURA CROMOSÓMICA

Además de la pérdida o ganancia de cromosomas enteros, es posible que se pierdan o dupliquen partes de cromosomas cuando se forman los gametos y se altere la disposición de los cromosomas. Las anomalías cromosómicas estructurales pueden estar **desequilibradas** (el reordenamiento causa una ganancia o una pérdida de material cromosómico) o **equilibradas** (el reordenamiento no produce ni ganancia ni pérdida de material cromosómico). A diferencia de la aneuploidía y la poliploidía, con frecuencia las anomalías estructurales cromosómicas no producen consecuencias serias para la salud. No obstante, las anomalías de la estructura cromosómica, sobre todo las **desequilibradas**, pueden provocar enfermedad grave en los individuos o sus hijos.

Las alteraciones de la estructura cromosómica pueden tener lugar cuando dos cromosomas homólogos se alinean incorrectamente durante la meiosis (p. ej., entrecruzamiento desigual, como se describe en el cap. 5). Además, durante la meiosis o la mitosis puede producirse una **rotura cromosómica**. Existen mecanismos para reparar estas roturas, y normalmente la rotura se repara a la perfección sin provocar daños a la célula hija. A veces, sin embargo, las roturas permanecen o se curan de una manera que altera la estructura del cromosoma. La probabilidad de rotura cromosómica puede aumentar en presencia de ciertos agentes perjudiciales, denominados **clastógenos**. Los clastógenos identificados en sistemas experimentales incluyen la radiación ionizante, algunas infecciones víricas y determinadas sustancias químicas.

### Translocaciones

Una **translocación** es el intercambio de material genético entre cromosomas no homólogos. Las translocaciones equilibradas representan una de las aberraciones cromosómicas más frecuentes en los humanos y están presentes en 1 de cada 500 o 1.000 individuos (tabla 6-2). Existen dos tipos básicos de translocaciones: **recíprocas** y **Robertsonianas**.

#### Translocaciones recíprocas

Las translocaciones recíprocas tienen lugar cuando se producen roturas en dos cromosomas diferentes y éstos intercambian material. Los cromosomas resultantes se denominan **cromosomas derivados**. Normalmente, el portador de una translocación recíproca no se ve afectado porque cuenta con un complemento normal de material genético. Sin embargo, los hijos del portador pueden ser normales, ser portadores de la translocación o tener duplicaciones o deleciones de material genético.

En la figura 6-14 se da un ejemplo de translocación recíproca entre los cromosomas 3 y 6. La mitad distal del brazo corto del cromosoma 6 se encuentra translocada en el brazo corto del cromosoma 3, y una pequeña parte del cromosoma está translocada en el brazo corto del cromosoma 6. Si las translocaciones tienen lugar en 3p13 y 6p14, el cariotipo se designa 46,XX,t(3;6)(p13;p14). Los hijos de esta mujer recibieron el cromosoma 3 derivado, denominado der(3), y el cromosoma 6 normal; así, el hijo tenía una **trisomía parcial** de la parte distal del cromosoma 6 (esto es, trisomía 6p). Se trata de un síndrome cromosómico bien conocido pero bastante infrecuente.

TABLA 6-2

Prevalencia de las anomalías cromosómicas en los recién nacidos

Anomalía	Prevalencia en el nacimiento
<b>Síndromes autosómicos</b>	
Trisomía 21	1/800
Trisomía 18	1/6.000
Trisomía 13	1/10.000
Reordenamientos desequilibrados	1/17.000
<b>Reordenamientos equilibrados</b>	
Translocaciones Robertsonianas	1/1.000
Translocaciones recíprocas	1/11.000
<b>Anomalías de los cromosomas sexuales</b>	
47,XXY	1/1.000 nacimientos de varones
47,XYY	1/1.000 nacimientos de varones
45,X*	1/5.000 nacimientos de mujeres
47,XXX	1/1.000 nacimientos de mujeres
<b>Todas las anomalías cromosómicas</b>	
Trastornos autosómicos y reordenamientos desequilibrados	1/230
Reordenamientos equilibrados	1/500*

\*El cariotipo 45,X representa aproximadamente la mitad de los casos de síndrome de Turner.

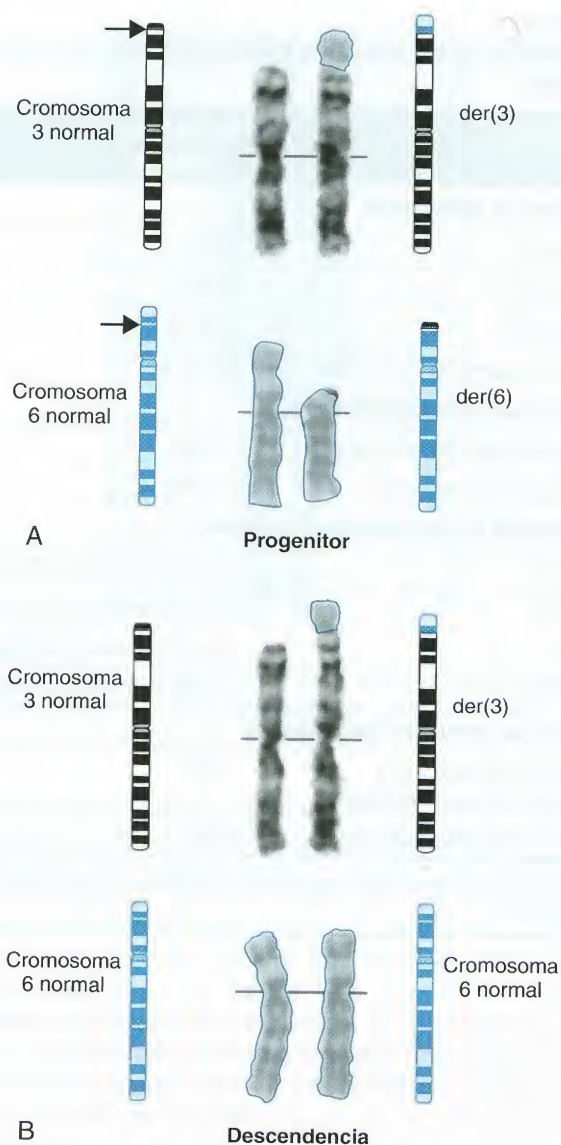
Las translocaciones recíprocas están causadas por dos roturas en cromosomas diferentes con intercambio posterior de material. Aunque los portadores de translocaciones recíprocas equilibradas normalmente tienen fenotipos normales, sus hijos podrían tener una trisomía parcial o una monosomía parcial y un fenotipo anormal.

#### Translocaciones Robertsonianas

En las translocaciones Robertsonianas, se pierden los brazos cortos de dos cromosomas no homólogos y los brazos largos se fusionan en el centrómero para formar un único cromosoma (fig. 6-15). Este tipo de translocación está limitado a los cromosomas acrocéntricos (13, 14, 15, 21 y 22), porque sus brazos cortos son muy pequeños y no contienen material genético esencial. Dado que los portadores de translocaciones Robertsonianas no pierden material genético esencial, son fenotípicamente normales pero sólo tienen 45 cromosomas en cada célula. Sus hijos, sin embargo, pueden heredar un brazo largo extra o ausente en un cromosoma acrocéntrico.

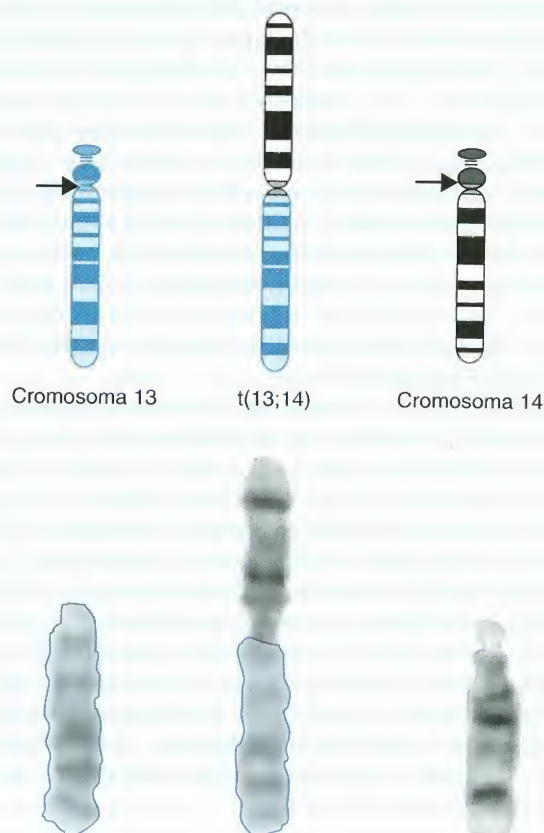
Una translocación Robertsoniana habitual consiste en la fusión de los brazos largos de los cromosomas 14 y 21. El cariotipo de un portador varón de esta translocación es 45,XY,der(14;21)(q10;q10). Esta persona carece de un cromosoma 14 normal y un cromosoma 21 normal y, en su lugar, tiene un cromosoma derivado de la translocación de los brazos largos enteros de los cromosomas 14 y 21. En esta perso-



**FIGURA 6-14**

**A**, El progenitor tiene una translocación equilibrada recíproca que afecta a los brazos cortos de los cromosomas 6 y 3. El brazo corto distal del 6 se ha translocado a la punta distal del 3. Una pequeña parte del cromosoma 3 está unida al cromosoma derivado 6. Esta persona tuvo un hijo cuyos cromosomas se representan en **B**. El hijo recibió el cromosoma derivado 3 (con parte del brazo corto del 6 unida) y el cromosoma normal 6; del otro progenitor, recibió un cromosoma 3 normal y un cromosoma 6 normal. Por tanto, el niño muestra una trisomía parcial del brazo corto del cromosoma 6 y, presuntamente, una pequeña delección del brazo corto del cromosoma 3.

na, durante la meiosis, el cromosoma de la translocación debe emparejarse con sus homólogos. En la fig. 6-16 se ilustra los modos en que estos cromosomas pueden segregarse en gametos formados por el portador de la translocación. Si se produce una **segregación alternante**, los hijos tienen cromosomas normales o una translocación equilibrada con un fenotipo normal. Si tiene lugar uno de los patrones de **segregación adyacente**, los gametos están desequilibrados y los hijos pueden tener trisomía 14, monosomía 14, monosomía 21 o trisomía 21. (Obsérvese que estas disomías y mosomías son genéticamente iguales a las trisomías y monosomías producidas por la

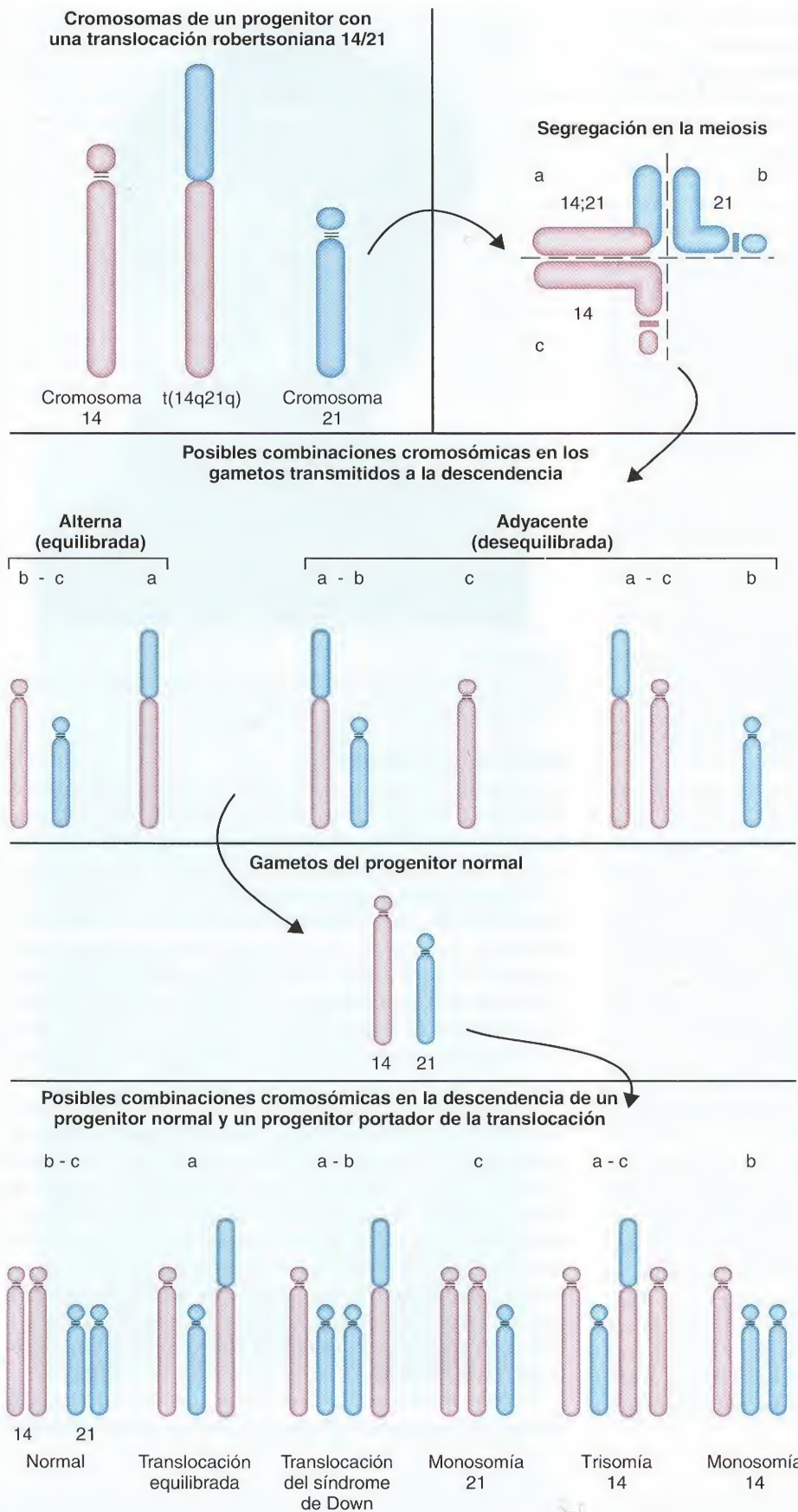
**Translocación robertsoniana****FIGURA 6-15**

En una translocación Robertsoniana, que se muestra aquí, los brazos largos de dos cromosomas acrocéntricos (13 y 14) se fusionan formando un único cromosoma.

no disyunción, porque sólo los brazos largos de estos cromosomas contienen material genéticamente significativo.) Los fetos de las primeras tres posibilidades no sobreviven hasta el nacimiento y la última translocación produce un niño con tres copias del brazo largo del cromosoma 21 y un fenotipo de síndrome de Down. Las translocaciones Robertsonianas son responsables del 5% aproximadamente de los casos de síndrome de Down.

Es de esperar que los tres tipos de concepciones compatibles con la supervivencia se den con las mismas frecuencias. Una tercera parte sería completamente normal, una tercera parte sería portadora de la translocación pero fenotípicamente normal y una tercera parte tendría síndrome de Down. Debido en parte a la pérdida prenatal, el porcentaje real de hijos nacidos vivos con síndrome de Down es inferior a una tercera parte (aproximadamente entre el 10 y el 15% de las madres portadoras de la translocación, y sólo el 1-2% de los padres portadores). Sin embargo, este riesgo de recurrencia es superior que el de los padres de un niño con síndrome de Down causado por una no disyunción (1% para las madres menores de 30 años de edad). Esta diferencia en los riesgos de recurrencia demuestra por qué es fundamental pedir un estudio cromosómico siempre que se sospeche la presencia de un trastorno como el síndrome de Down.



**FIGURA 6-16**

Posibles patrones de segregación para los gametos formados por un portador de una translocación Robertsoniana. La segregación alterna (cuadrante *a* solo o cuadrante *b* con cuadrante *c*) produce una constitución cromosómica normal o un portador de translocación con un fenotipo normal. La segregación adyacente (cuadrante *a* con *b*, cuadrante *c* solo, cuadrante *a* con *c* o cuadrante *b* solo) produce gametos desequilibrados y da lugar a concepciones con translocación de síndrome de Down, monosomía 21, trisomía 14 o monosomía 14, respectivamente). Por ejemplo, la monosomía 14 se da cuando el progenitor portador de la translocación transmite una copia del cromosoma 21 pero no una copia del cromosoma 14 (como en la esquina inferior derecha).



Las translocaciones Robertsonianas se producen cuando los brazos largos de dos cromosomas acrocéntricos se fusionan en el centrómero. El portador de una translocación Robertsoniana puede producir concepciones con monosomía o trisomía de los brazos largos de los cromosomas acrocéntricos.

### Deleciones

Una deleción está causada por una rotura cromosómica y la posterior pérdida de material genético. Una única rotura causante de una pérdida que incluye la punta de cromosoma se denomina **deleción terminal**. Una **deleción intersticial** se da cuando tienen lugar dos roturas y se pierde el material situado entre ellas. Por ejemplo, un segmento cromosómico con DNA normal puede simbolizarse ABCDEFG. Una deleción intersticial podría producir la secuencia ABEFG y una deleción terminal, la secuencia ABCDE.

Normalmente, un gameto que contiene un cromosoma con una deleción se une a un gameto normal para formar un cigoto. El cigoto tiene entonces un cromosoma normal y un homólogo con la deleción. En general, las deleciones visibles al microscopio abarcan muchos genes y las consecuencias de perder esta cantidad de material genético, incluso de un solo miembro del par de cromosomas, pueden ser graves. Tras las tres aneuploidías autosómicas antes descritas, los síndromes de deleciones autosómicas representan el grupo más frecuente de anomalías cromosómicas clínicamente significativas.

Un ejemplo bien conocido de un síndrome de deleción cromosómica es el síndrome del maullido, en referencia al llanto característico del niño. Este llanto se hace menos evidente a medida que el niño crece, lo que dificulta el diagnóstico clínico después de los 2 años de edad. El síndrome del maullido está causado por una deleción del brazo corto distal del cromosoma 5; el cariotipo es 46,XY,del(5p). Presente aproximadamente en 1 de cada 50.000 nacimientos con vida, se caracteriza también por retraso mental (CI medio en torno a 35), microcefalia (cabeza pequeña) y una apariencia facial característica pero no distintiva. Aunque las tasas de mortalidad están elevadas, en la actualidad muchas personas con el síndrome del maullido sobreviven hasta la edad adulta.

El síndrome de Wolf-Hirschhorn (fig. 6-17), causado por una deleción del brazo corto distal del cromosoma 4, es otro conocido síndrome de deleción. Otras deleciones bien conocidas son las de 18p, 18q y 13q. Con la excepción del síndrome de la deleción 18p, cada uno de estos trastornos es relativamente distintivo y a menudo puede realizarse el diagnóstico antes de la obtención del cariotipo. Las características del síndrome de la deleción 18p son más sutiles y normalmente este trastorno se reconoce cuando se lleva a cabo un análisis cromosómico para evaluar la discapacidad del desarrollo.

Las deleciones cromosómicas observables al microscopio, que pueden ser terminales o intersticiales, suelen afectar a un número bastante grande de genes y producir síndromes reconocibles.



**FIGURA 6-17**

Niña con síndrome de Wolf-Hirschhorn (46,XX,del[4p]). Obsérvense los ojos muy separados y el labio leporino reparado.

### Síndromes de microdeleción

Las deleciones descritas hasta ahora afectan a segmentos relativamente grandes de cromosomas y muchas de ellas fueron descritas antes del desarrollo de las técnicas de bandeado cromosómico. Con la aparición del bandeado de alta resolución, es posible identificar microscópicamente un gran número de deleciones que antes resultaban demasiado pequeñas para su detección. Además, los avances en genética molecular, especialmente la técnica FISH (v. fig. 6-4) y la aparición de grandes cantidades de polimorfismos que se identifican con facilidad, han permitido la detección de deleciones que muchas veces son demasiado pequeñas para ser observadas al microscopio (esto es, <5 Mb).

El síndrome de Prader-Willi, un trastorno descrito en el capítulo 5, representa un buen ejemplo de **síndrome de microdeleción**. Aunque este trastorno se describió en la década de 1950\*, no fue hasta 1981 que las técnicas avanzadas de bandeado detectaron una pequeña deleción de las bandas cromosómicas 15q11-q13 aproximadamente en el 50% de estos pacientes. Con el uso de las técnicas moleculares, se descubrieron también las deleciones que eran demasiado pequeñas para ser detectadas citogenéticamente. En total, en torno al 70% de los casos de Prader-Willi están causados por microdeleciones de 15q.

Debido al *imprinting*, la herencia de una microdeleción de material del cromosoma 15 paterno produce síndrome de Pra-

\*Aunque habitualmente se atribuye a Prader la primera descripción completa del síndrome de Prader-Willi en 1956, John Langdon Down (famoso por el síndrome de Down) publicó una descripción bastante completa del trastorno en 1887.



der-Willi, mientras que una microdeleción del cromosoma 15 procedente de la madre produce síndrome de Angelman, de fenotipo característico (v. cap. 5).

El síndrome de Williams, que se caracteriza por retraso mental, estenosis aórtica supravalvular, múltiples estenosis arteriales pulmonares periféricas, rasgos faciales característicos, malformaciones dentales e hipercalcemia, es otro ejemplo de síndrome de microdeleción (fig. 6-18). Una serie de análisis moleculares han identificado algunos de los genes individuales responsables del fenotipo del síndrome de Williams. El gen que codifica la elastina, *ELN*, por ejemplo, está situado en la región crítica del síndrome de Williams y se expresa en los vasos sanguíneos. La elastina es un componente importante de la pared aórtica (las microfibrillas, que se describieron en el cap. 4 en el contexto de síndrome de

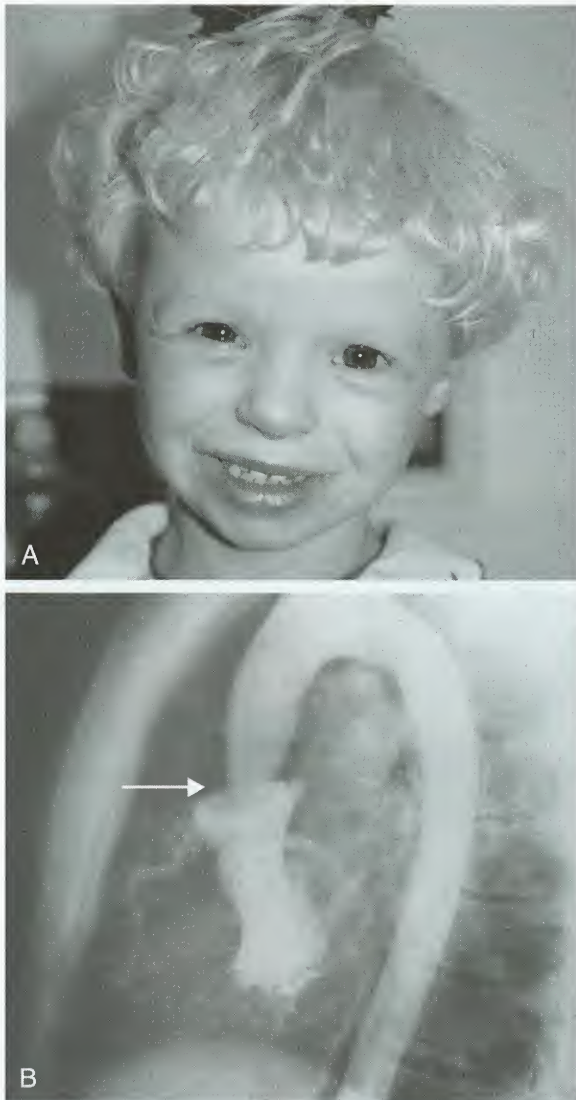
Marfan, son otro componente). Las mutaciones o deleciones de la elastina sola provocan estenosis aórtica supravalvular aislada sin las otras manifestaciones del síndrome de Williams. Las deleciones más largas, que abarcan genes adicionales, producen el fenotipo completo del síndrome. Un segundo gen situado en la región crítica, *LIMK1*, codifica una cinasa expresada en el cerebro que puede estar implicada en los defectos de la cognición visuoespacial observados en los pacientes con síndrome de Williams. Así lo respalda la observación de pacientes con deleciones parciales de la región crítica que sólo afectan a los genes *ELN* y *LIMK1*. Estas personas tienen estenosis aórtica supravalvular y deficiencia cognitiva visuoespacial, pero ninguna de las otras manifestaciones del síndrome de Williams.

Con frecuencia el bandeo de alta resolución y las técnicas de genética molecular han permitido especificar con mayor precisión la región cromosómica crítica que debe suprimirse para causar un síndrome determinado. El síndrome de Wolf-Hirschhorn, por ejemplo, puede producirse por la deleción de sólo un segmento telomérico muy pequeño de 4p. En algunos casos pueden situarse con exactitud los genes específicos responsables de síndromes de anomalías cromosómicas. Por ejemplo, las personas con una deleción de 11p pueden presentar una serie de rasgos que incluyen tumor de Wilms (un tumor renal), aniridia (ausencia de iris), anomalías genitourinarias\*, y retraso mental (a veces denominados síndrome WAGR). Los genes responsables del tumor renal y la aniridia se han identificado y clonado. Puesto que el síndrome WAGR implica la deleción de una serie de genes adyacentes, a veces se menciona como ejemplo de **síndrome de genes contiguos**. Además de las microdeleciones, las microduplicaciones pueden producir síndromes de genes contiguos.

Algunos de los síndromes de microdeleción, como los síndromes de Prader-Willi y de Williams, manifiestan deleciones de una región crítica de tamaño muy uniforme (p. ej., 4 Mb para el síndrome de Prader-Willi). Estudios recientes revelan que esto se debe a la presencia de múltiples secuencias repetidas, denominadas **repeticiones de bajo número de copias** (v. cap. 2), en los límites de la deleción. Estas secuencias repetidas favorecen un entrecruzamiento desigual (v. cap. 5), que produce a su vez duplicaciones y deleciones de la región limitada por los elementos repetidos.

En la tabla 6-3 se dan ejemplos adicionales de microdeleciones. Muchos de estos trastornos, incluyendo los síndromes de Prader-Willi, Miller-Dieker, Williams y velocardiofacial (v. comentario clínico 6-3), se diagnostican en la actualidad con las técnicas de FISH o CGH.

**Las microdeleciones son un subtipo de deleción cromosómica que sólo puede observarse en cromosomas bandeados o, en algunos casos, mediante métodos genéticos moleculares. Los síndromes causados por la deleción de una serie de genes adyacentes se denominan a veces *síndromes de genes continuos*.**



**FIGURA 6-18**

**A**, Niña con síndrome de Williams que ilustra los rasgos faciales típicos: frente amplia, fisuras palpebrales cortas, puente nasal bajo, ventanas nasales antevertidas, surco nasolabial largo, mejillas grandes y boca relativamente grande con labios gruesos. **B**, Angiografía que ilustra estenosis aórtica supravalvular (estrechamiento de la aorta ascendente) (flecha).

(Por cortesía del Dr. Mark Keating, Harvard University.)

\*Dado que los individuos con el síndrome WAGR también tienen gonadoblastomas (tumores gonadales), algunas autoridades creen que la «G» debería aludir a gonadoblastoma y no a anomalías genitourinarias.



TABLA 6-3

## Síndromes de microdelección\*

Síndrome	Cuadro clínico	Delección cromosómica
Prader-Willi	Retraso mental, estatura baja, obesidad, hipotonía, facies característica, pies pequeños	15q11-13
Angelman	Retraso mental, ataxia, risa incontrolada, convulsiones	15q11-13
Langer-Giedion	Facies característica, cabello escaso, exostosis, retraso mental variable	8q24
Miller-Dieker	Lisencefalia, facies característica	17p13.3
Velocardiofacial/DiGeorge	Facies característica, fisura palatina, defectos cardíacos, timo mal desarrollado	22q11
Smith-Magenis	Retraso mental, hiperactividad, rasgos dismórficos, conducta autodestructiva	17p11.2
Williams	Discapacidad del desarrollo, facies característica, estenosis aórtica supraauricular	7q1
Aniridia, tumor de Wilms	Retraso mental, aniridia, predisposición al tumor de Wilms, defectos genitales	11p13
Delección 1p36	Retraso mental, convulsiones, pérdida auditiva, defectos cardíacos, fallo del crecimiento, rasgos faciales distintivos	1p36
Rubinstein-Taybi	Retraso mental, pulgares gruesos y dedos gordos grandes, rasgos faciales característicos, anomalías de las vértebras y el esternón, estenosis pulmonar	16p13.3
Alagille	Ictericia neonatal, vértebras «en alas de mariposa», estenosis valvular pulmonar, rasgos faciales característicos	20p12

\*En la mayoría de estos trastornos, sólo algunos casos están causados por la microdelección mencionada; otros pueden tener su origen en mutaciones monogénicas en la misma región.



## COMENTARIO CLÍNICO 6-3

**Secuencia de DiGeorge, síndrome velocardiofacial y microdelecciones del cromosoma 22**

La secuencia de DiGeorge\* se caracteriza por defectos estructurales o funcionales del timo, defectos cardíacos conotruncales, hipoparatiroidismo (función paratiroidea reducida) e hipocalcemia secundaria (calcio sérico reducido). Este patrón de malformaciones está causado por una alteración de la migración embrionaria de las células de la cresta neural a las estructuras en desarrollo del cuello. En la década de 1980 se observó que varios niños con la secuencia de DiGeorge presentaban una delección de parte del brazo largo del cromosoma 22, a menudo debida a una translocación desequilibrada entre éste y otro cromosoma. Esto llevó a la hipótesis de que los genes del cromosoma 22 eran responsables de este trastorno.

Con independencia de este trabajo, a finales de la década de 1970 se describió un trastorno denominado síndrome velocardiofacial o síndrome de Shprintzen. Este síndrome cursa con anomalías del paladar (incluyendo fisura palatina), una apariencia facial característica (v. fig.) y, en algunos casos, malformaciones congénitas. Además, estos pacientes experimentan discapacidades del aprendizaje y retraso del desarrollo. Más tarde se descubrió que algunas personas con síndrome velocardiofacial tienen células T disfuncionales (estas células maduran en el timo) y algunas muestran todos los rasgos de la secuencia de DiGeorge. Esto permitió suponer que la secuencia de DiGeorge estaba relacionada de algún modo con el síndrome velocardiofacial.

La similitud entre la secuencia de DiGeorge y el síndrome velocardiofacial llevó a la hipótesis de que ambos trastornos estaban causados por anomalías del cromosoma 22. Los estudios cromosómicos de alta resolución, incluyendo FISH, de pacientes con la secuencia de DiGeorge y pacientes con el síndrome velocardiofacial revelaron pequeñas delecciones del cromosoma 22 en ambos grupos. Estos análisis ayudaron también a estrechar la región crítica que causa ambos trastornos. Aproximadamente entre el 80 y el 90% de los niños con la secuencia de DiGeorge presentan una microdelección de

3 Mb de la región 22q11.2 y entre el 80 y el 100% de los pacientes con síndrome velocardiofacial muestran la misma microdelección. Además, del



Rostro de un niño con síndrome de la delección 22q11. Obsérvense la estrechez y altura de la raíz, así como el puente de la nariz y el surco nasolabial, algo liso. (Por cortesía de la Dra. Lynne M. Bird, Children's Hospital, San Diego.)

\*Una **secuencia** se define como una serie de alteraciones que se deben en su totalidad a un único defecto primario (en el cap. 15 se hallarán más detalles al respecto). En la secuencia de DiGeorge, el defecto primario es una anomalía de la migración de las células de la cresta neural.



15 al 20% de las personas con defectos conotruncales aislados tienen esta delección. Así, la mayoría de las personas con la secuencia de DiGeorge o el síndrome velocardiofacial presentan una microdelección de 22q11.2 y se describen colectivamente como afectados por el síndrome de la delección 22q11.2. Con una prevalencia de 1 por cada 3.000 o 4.000 nacimientos con vida, se trata del síndrome de microdelección humana más habitual.

Alrededor del 90% de las personas con microdelecciones de 22q11.2 carecen de la misma región de 3 Mb, que contiene unos 35 genes. Otro 8% tienen una delección más pequeña, de 1,5 Mb, situada dentro de la región de 3 Mb. No se han observado diferencias fenotípicas uniformes entre estos dos grupos de pacientes. Tanto la región de 1,5 Mb como la de 3 Mb están flanqueadas por repeticiones de bajo número de copias que se cree

favorecen un entrecruzamiento desigual, y por tanto una delección, en esta región. Uno de los genes situados en la región suprimida, *TBX1*, codifica un factor de transcripción que ayuda a regular la migración de las células de la cresta neural y el desarrollo de las estructuras faciales, el timo, la glándula paratiroidea y el corazón. En modelos murinos, la haploinsuficiencia de *Tbx1* produce muchas de las características de la secuencia de DiGeorge y del síndrome velocardiofacial.

Este ejemplo ilustra cómo los estudios citogenéticos pueden demostrar las posibles relaciones biológicas entre los síndromes genéticos. Hay en marcha nuevos estudios para caracterizar los genes individuales de esta región y la manera en que contribuyen a la variación fenotípica observada en la secuencia de DiGeorge y el síndrome velocardiofacial.

### Reordenamientos subteloméricos

Las regiones próximas a los telómeros de los cromosomas tienden a presentar una alta densidad génica. En consecuencia, los reordenamientos de material genético (p. ej., delecciones, duplicaciones) de estas regiones suelen provocar enfermedad genética. Se calcula que al menos el 5% de los casos inexplicados de retraso mental se deben a reordenamientos subteloméricos. El más frecuente de estos reordenamientos es una delección de varios miles de bases del cromosoma 1p36, que se observa en aproximadamente 1 de cada 5.000 nacimientos con vida. Este trastorno, denominado síndrome de la monosomía 1p36, está asociado a retraso mental, retraso del desarrollo, convulsiones, deterioro auditivo, defectos cardíacos, hipotonía y rasgos faciales característicos (fig. 6-19).

Se han designado grupos de sondas para poder llevar a cabo el análisis de los cromosomas en metafase mediante FISH a fin de determinar si ha tenido lugar una delección o duplicación subtelomérica en un paciente. El uso de la hibridación genómica comparada (CGH, descrita antes) está aumentando para hibridar muestras de DNA de pacientes y de control marcadas de manera diferente con micromatrices que contienen sondas correspondientes a todas las regiones subteloméricas humanas. Si una región subtelomérica está duplicada o suprimida, el DNA del paciente mostrará una hibridación excesiva o deficiente con la sonda correspondiente a esa región.

Los reordenamientos subteloméricos consisten en delecciones o duplicaciones de DNA en las regiones con abundancia de genes próximas a los telómeros. Pueden detectarse mediante la hibridación de sondas FISH designadas específicamente con cromosomas en metafase o mediante la hibridación genómica comparada de DNA del paciente y de control con micromatrices con sondas subteloméricas.

### Disomía uniparental

Como se ha comentado antes, en torno al 70% de los casos de Prader-Willi están causados por microdelecciones. La mayoría de los casos restantes se deben a disomía uniparental (*di* = «dos»), un trastorno en el cual un progenitor ha aportado dos copias de un cromosoma y el otro ninguna (fig. 6-20). Si el progenitor ha aportado dos copias de un homólogo, el trastorno se denomina **isodisomía**. Si el progenitor ha aportado una copia de cada homólogo, se denomina **heterodisomía**. La isodisomía o heterodisomía de un cromosoma *imprinting* puede causar enfermedades como el síndrome de Prader-Willi (esto es, la herencia de dos copias de la madre y ninguna del padre significa que el hijo no recibe genes paternos en la región sellada; v. cap. 5). La isodisomía puede provocar enfermedad autosómica recesiva en el hijo de un progenitor heterocigótico si éste aporta dos copias del cromosoma homólogo que contiene la mutación causante de enfermedad (v. fig. 6-20). El primer caso documentado de disomía uniparental en un humano se observó en una persona con fibrosis quística cuyo progenitor portador heterocigótico había transmitido dos copias del cromosoma 7 que contenía un gen *CFTR* mutado, mientras que el otro progenitor no había transmitido ninguna copia de este cromosoma.

La disomía uniparental puede producirse de varias maneras. Una concepción trisómica puede perder uno de los cromosomas extra y producir un embrión con dos copias del cromosoma aportado por un progenitor. La disomía puede deberse también a la unión de un gameto con dos copias de un cromosoma específico con un gameto que no tiene copias de ese cromosoma (v. fig. 6-20). En el embrión inicial, las células con disomía uniparental pueden tener su origen en errores mitóticos tales como pérdida cromosómica con duplicación posterior del cromosoma homólogo. Además de los síndromes de Prader-Willi y Angelman y de la fibrosis quística, se ha observado disomía uniparental en casos de síndrome de Russell-Silver, hemofilia A (v. cap. 5) y síndrome de Beckwith-Wiedemann (v. caps. 5 y 15).



**FIGURA 6-19**

Rostró de un niño pequeño con síndrome de la delección 1q36. Obsérvense las cejas horizontales, los ojos hundidos, la amplia raíz nasal y la barbilla apuntada.



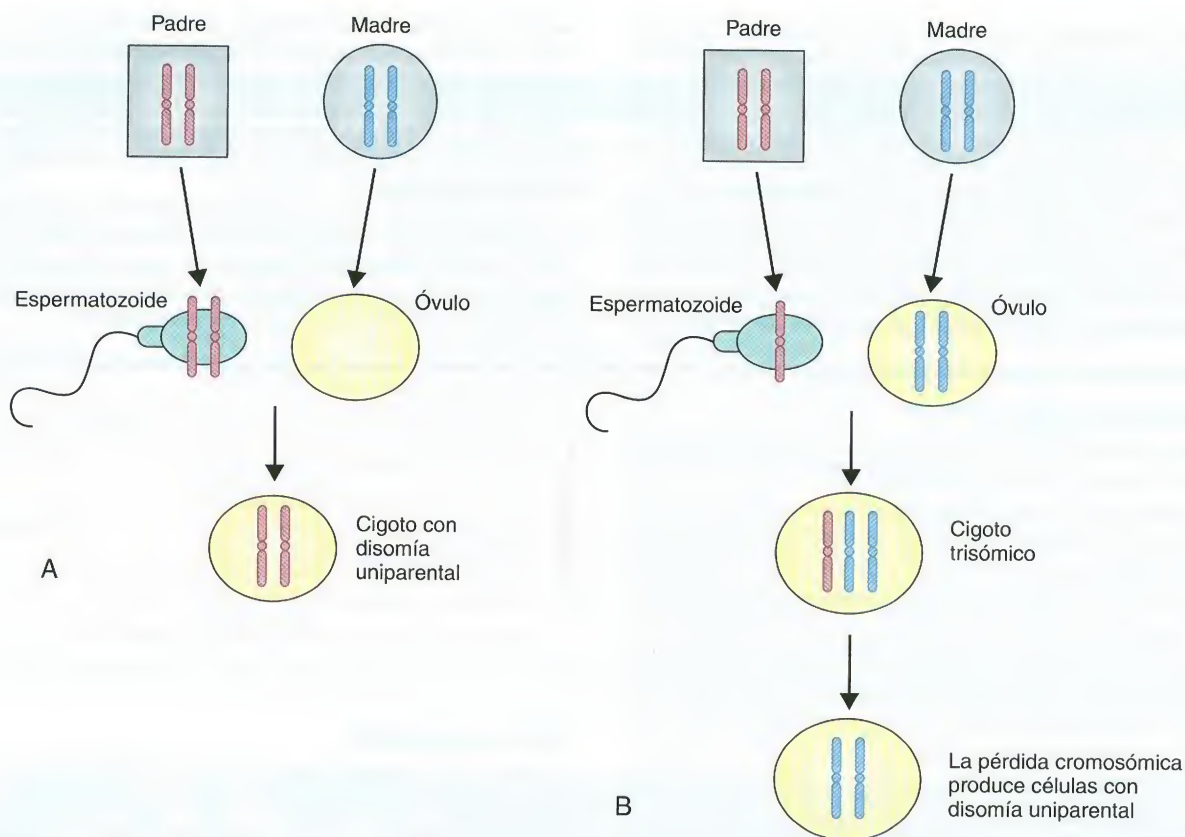


FIGURA 6-20

Dos mecanismos que pueden producir disomía uniparental. **A**, La no disyunción paterna produce un espermatozoide con dos copias de un cromosoma específico y la no disyunción materna produce un óvulo sin ninguna copia del mismo cromosoma. El cigoto resultante tiene dos copias del cromosoma del padre y ninguna del de la madre (en este ejemplo el padre aporta los dos cromosomas, pero también es posible que lo haga la madre). **B**, La no disyunción (en la madre, en este ejemplo) resulta en un cigoto trisómico. La pérdida del cromosoma paterno durante la mitosis produce células embrionarias con dos copias del cromosoma de la madre.

### Duplicaciones

Puede observarse trisomía parcial, o **duplicación**, de material genético en los hijos de personas portadoras de una translocación recíproca. Las duplicaciones también pueden estar causadas por el entrecruzamiento desigual durante la meiosis, tal como se describe para los loci de la visión del color ligados al cromosoma X (v. cap. 5) y para la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (v. cap. 3). Las duplicaciones tienden a producir consecuencias menos graves que las deleciones, lo que ilustra de nuevo el principio de que la pérdida de material genético es más seria que un exceso del mismo.

Las duplicaciones pueden deberse a un entrecruzamiento desigual o producirse en los hijos de portadores de translocaciones recíprocas. En general, las duplicaciones producen consecuencias menos graves que las deleciones de la misma región.

### Cromosomas anulares

En ocasiones se producen deleciones en las dos puntas de un cromosoma. Posteriormente los extremos cromosómicos restantes pueden fusionarse, formando un **cromosoma anular** (fig. 6-21). El cariotipo de una mujer con un cromosoma X anular es  $46, X, r(X)$ . Si el cromosoma anular incluye un centrómero, a menudo puede experimentar división celular, pero su estructura puede crear di-

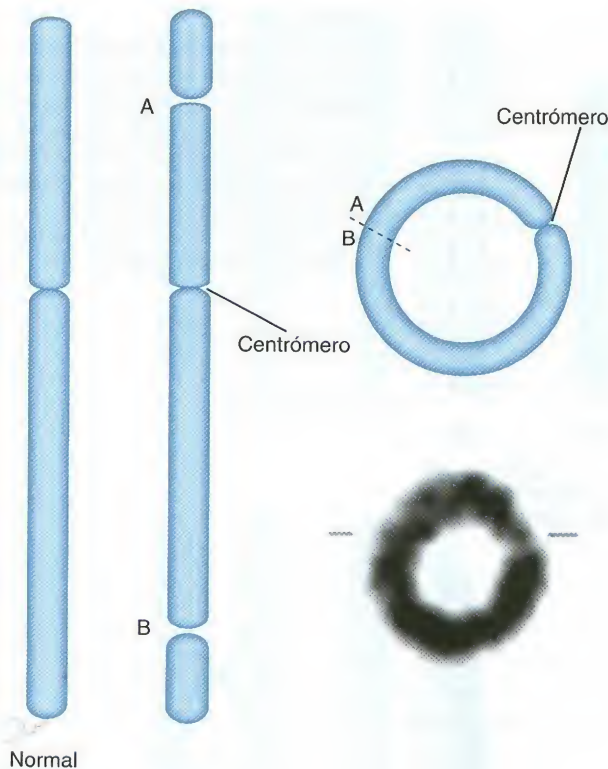
ficultades. Con frecuencia los cromosomas anulares se pierden, produciendo monosomía para el cromosoma al menos en algunas células (esto es, puede observarse mosaicismo para el cromosoma anular). Se han descrito cromosomas anulares al menos en un caso para cada uno de los autosomas humanos.

### Inversiones

Una **inversión** es el resultado de dos roturas en un cromosoma seguidas de la reinserción del fragmento en cuestión en su emplazamiento original pero en orden invertido. Así, un cromosoma simbolizado como ABCDEFG podría convertirse en ABEDCFG después de una inversión. Si la inversión incluye el centrómero, se denomina **inversión pericéntrica**. Las inversiones que no incluyen el centrómero se denominan **inversiones paracéntricas**.

Al igual que las translocaciones recíprocas, las inversiones son un reordenamiento estructural equilibrado. En consecuencia, rara vez producen enfermedad en el portador de la inversión (recuérdese del cap. 5, sin embargo, que una inversión que interrumpe el gen del factor VIII produce hemofilia A grave). No obstante, puede interferir en la meiosis, produciendo anomalías cromosómicas en los hijos de los portadores de la inversión. Dado que los cromosomas deben alinearse perfectamente ordenados durante la profase I, un cromosoma con una inversión debe formar un asa para alinearse con su homólogo normal (fig. 6-22). El entrecruzamiento con esta asa



**FIGURA 6-21**

Pueden perderse las dos puntas del cromosoma, dejando dos extremos desiguales que se unen entre sí formando un cromosoma anular. Aquí se muestra un cromosoma 12 anular.

puede causar duplicaciones o deleciones en los cromosomas de las células hijas. Así, los hijos de las personas portadoras de inversiones presentan con frecuencia deleciones o duplicaciones cromosómicas. Se estima que en torno a 1 de cada 1.000 personas es portadora de una inversión y por tanto tiene riesgo de producir gametos con duplicaciones o deleciones.

En la figura 6-22 se da un ejemplo de inversión pericéntrica en el cromosoma 8 (46,XX,inv[8]). Aproximadamente el 5% de los hijos de las personas portadoras de esta inversión reciben una deleción o duplicación en la parte distal de 8q. Esta combinación resulta en el síndrome del cromosoma 8 recombinante, que se caracteriza por retraso mental, defectos cardíacos, convulsiones y una apariencia facial característica.

**Las inversiones cromosómicas son anomalías estructurales relativamente frecuentes y pueden ser pericéntricas (que incluyen el centrómero) o paracéntricas (que no incluyen el centrómero). Los progenitores con inversiones suelen presentar un fenotipo normal, pero pueden tener hijos con deleciones o duplicaciones.**

### Isocromosomas

En ocasiones un cromosoma se divide a lo largo del eje perpendicular a su eje de división habitual (fig. 6-23). El resultado es un **isocromosoma**, un cromosoma que tiene dos copias de un brazo y ninguna del otro. Dado que el material genético se ve alterado sustancialmente, los isocromosomas de la mayoría de los autosomas son mortales. La mayoría de los isocromosomas

observados en nacimientos con vida afectan al cromosoma X y los bebés con el isocromosoma Xq (46,X,i[Xq]) suelen manifestar los rasgos del síndrome de Turner. El isocromosoma 18q, que produce una copia extra del brazo largo del cromosoma 18, se ha observado en niños con el síndrome de Edwards. Aunque la mayoría de los isocromosomas parecen estar formados por una división defectuosa, también pueden tener su origen en translocaciones Robertsonianas de cromosomas acrocéntricos homólogos (p. ej., en una translocación Robertsoniana de los dos brazos largos del cromosoma 21).

### ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS Y FENOTIPOS CLÍNICOS

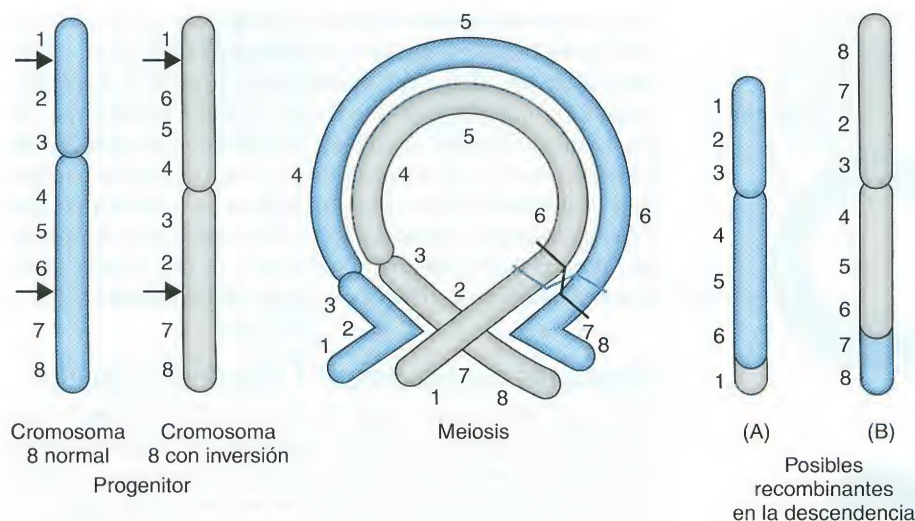
Tal como hemos visto antes, la mayoría de las aberraciones autosómicas inducen patrones uniformes de malformaciones múltiples, anomalías menores y fenotipos con grados variables de retraso del desarrollo. Aunque normalmente los rasgos individuales son inespecíficos (p. ej., pueden observarse pliegues palmares tanto en el síndrome de Down como en la trisomía 18), el patrón general de los rasgos suele ser lo bastante distintivo para permitir un diagnóstico clínico. Esto es especialmente cierto en los síndromes cromosómicos más conocidos: el síndrome de Down, el síndrome de Edwards, el síndrome de Patau y el síndrome de Turner. No obstante, existe una variabilidad fenotípica considerable incluso en estos síndromes. Ningún paciente presenta todos los rasgos; la mayoría de las malformaciones congénitas (p. ej., defectos cardíacos) sólo se dan en algunos individuos afectados. Esta variabilidad fenotípica, y el potencial de diagnóstico erróneo que conlleva, ponen de relieve la necesidad de pedir un cariotipo siempre que el cuadro clínico indique una anomalía cromosómica.

Normalmente se ignora la base biológica de la variabilidad fenotípica, aunque están saliendo a la luz mecanismos como el mosaicismo, que con frecuencia provoca una expresión más leve. La base de la expresión variable de los síndromes cromosómicos se comprenderá mejor cuando se identifiquen y caractericen los genes individuales que intervienen en estas anomalías.

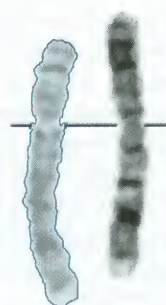
A pesar de la variabilidad de los síndromes cromosómicos, es posible realizar algunas generalizaciones:

- La mayoría de las anomalías cromosómicas (especialmente las que afectan a los autosomas) están asociadas a retraso del desarrollo en los niños y retraso mental en las personas de edad más avanzada. Esto es reflejo del hecho de que un gran número de genes humanos (quizá una tercera parte del total o más) participan en el desarrollo del sistema nervioso central. Por tanto, una anomalía cromosómica, que normalmente puede afectar a centenares de genes, tiene muchas probabilidades de implicar genes que afectan al desarrollo del sistema nervioso.
- La mayoría de los síndromes cromosómicos cursan con alteraciones de la morfogénesis facial que producen rasgos faciales característicos. Por este motivo, muchas veces el paciente muestra mayor parecido con otras personas con el mismo trastorno que con los miembros de su propia familia. Habitualmente los rasgos faciales y las anomalías menores de la cabeza y las extremidades constituyen los mejores indicios del diagnóstico (v. cap. 15).
- El retraso del crecimiento (estatura baja o poco aumento de peso en la lactancia) es frecuente en los síndromes autosómicos.



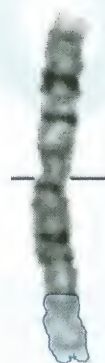
**FIGURA 6-22**

Una inversión pericéntrica del cromosoma 8 causa la formación de un asa durante la alineación de los cromosomas homólogos en la meiosis. El entrecruzamiento en esta asa puede producir duplicaciones o deleciones de material cromosómico en el gameto resultante. Los descendientes de la parte inferior derecha recibieron uno de los cromosomas 8 recombinantes de este progenitor.



Progenitor

El entrecruzamiento durante la meiosis dio lugar a un descendiente con el cariotipo 8 recombinante



(B)

Descendiente

- Las malformaciones congénitas, especialmente los defectos cardíacos congénitos, se dan con mayor frecuencia en la mayoría de los trastornos cromosómicos autosómicos. Estos defectos aparecen en patrones específicos. Por ejemplo, los canales AV y las CIV son frecuentes en los niños con síndrome de Down. Otros defectos cardíacos congénitos, como la coartación aórtica o el ventrículo izquierdo hipoplásico (subdesarrollado), rara vez están presentes en estos niños, pero pueden observarse en los afectados por el síndrome de Turner.

Las indicaciones clínicas más comunes para el análisis cromosómico son un recién nacido con múltiples malformaciones congénitas o un niño con retraso del desarrollo. En el cuadro 6-1 se da un resumen de las situaciones clínicas en las que debe considerarse una evaluación cromosómica.

**Las anomalías cromosómicas normalmente provocan retraso del desarrollo, retraso mental, rasgos faciales característicos y diversos tipos de malformaciones congénitas. A pesar de cierta coincidencia de las características fenotípicas, muchas anomalías cromosómicas pueden reconocerse mediante la exploración clínica.**

### CITOGENÉTICA DEL CÁNCER

La mayoría de los síndromes de anomalías cromosómicas descritos hasta ahora están causados por errores que se producen en el proceso meiótico que desemboca en la formación del gameto. Los reordenamientos cromosómicos también pueden tener lugar en las células somáticas; son los responsables de

**CUADRO 6-1**

#### Indicaciones para la realización de un análisis cromosómico

- Personas con presunto síndrome cromosómico reconocible (p. ej., síndrome de Down).
- Personas con un patrón irreconocible de dos o más malformaciones.
- Personas con genitales ambiguos.
- Retraso mental o del desarrollo en niños con múltiples anomalías físicas.
- Progenitores e hijos de personas con translocaciones cromosómicas, deleciones o duplicaciones.
- Mortinatos con malformación o sin una razón reconocible para la muerte fetal.
- Mujeres con estatura baja proporcionada y amenorrea primaria.
- Varones con testículos pequeños o ginecomastia significativa.



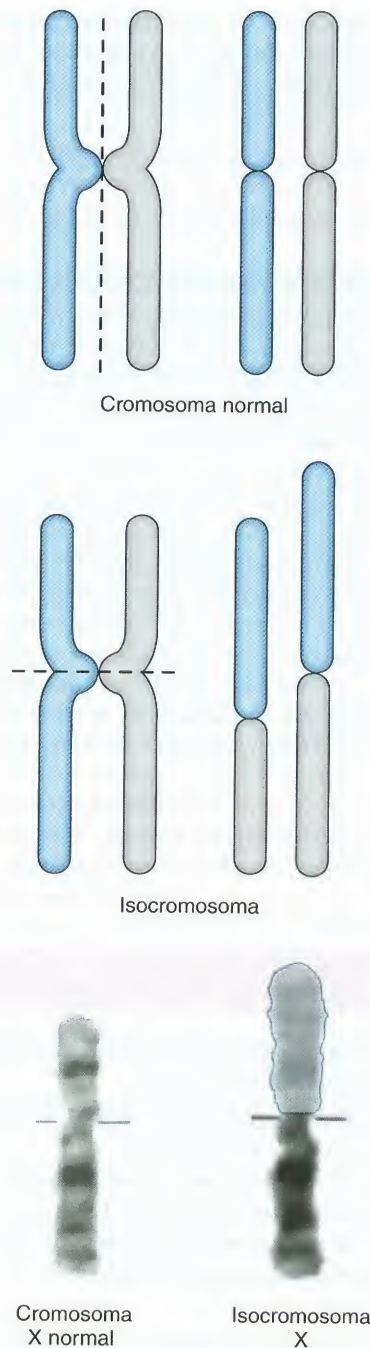


FIGURA 6-23

Arriba, División cromosómica normal. Centro, Cuando un cromosoma se divide a lo largo de un eje perpendicular al eje de división normal se forma un isocromosoma. Esto produce un cromosoma con sólo los brazos cortos y otro con sólo los brazos largos. Abajo, Comparación de un cromosoma X normal con un isocromosoma de Xq.

un número importante de cánceres en humanos. El primero que fue reconocido era una alteración cromosómica presente de manera uniforme en los pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC). Inicialmente, se propuso que la alteración cromosómica era una delación del brazo largo del cromosoma 21 o el cromosoma 22. Con la aparición posterior de las técnicas de bandeo cromosómico, se identificó que la anomalía era una translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22. El cromosoma de Filadelfia, como se conoce comúnmente esta

translocación, consiste en una translocación de la mayor parte del cromosoma 22 en el brazo largo del cromosoma 9. A su vez, una pequeña parte distal de 9q está translocada en el cromosoma 22. El efecto neto es un cromosoma 22 más pequeño, lo que explica por qué en un primer momento se creyó que el cromosoma de Filadelfia era una delección. Esta translocación (fig. 6-24) está presente en la mayoría de los casos de LMC.

Mucho se ha descubierto de los efectos de esta translocación aislando los genes situados cerca de los puntos de rotura de la misma (esto es, los sitios de los cromosomas donde se producen las roturas precedentes a la translocación). Un protooncogén (v. cap. 11) denominado *ABL* se desplaza de su posición normal en 9q a 22q. Esto altera el producto génico de *ABL*, causando un aumento de la actividad de la tirosinasa, lo que provoca cáncer en las células hematopoyéticas (esto es, las células que forman células sanguíneas como los linfocitos). Se han desarrollado fármacos para inhibir la tirosinasa codificada por este gen, lo que ofrece un tratamiento mucho más eficaz para la LMC.

Un segundo ejemplo de translocación que produce cáncer es el linfoma de Burkitt, un tumor mandibular infantil. En este caso, una translocación recíproca que afecta a los cromosomas 8 y 14 traslada el protooncogén *MYC* de 8q24 a 14q32, cerca de los loci de la cadena pesada de inmunoglobulina (v. cap. 9). Entonces las secuencias de regulación de la transcripción situadas cerca de los genes de la inmunoglobulina activan *MYC*, causando la formación de cánceres.

Se han observado más de 100 reordenamientos diferentes, que afectan a casi todos los cromosomas, en más de 40 tipos distintos de cáncer. Algunos de ellos se resumen en la tabla 6-4. Un número creciente de estas translocaciones se identifican mediante cariotipos espectrales. En algunos casos, la identifica-

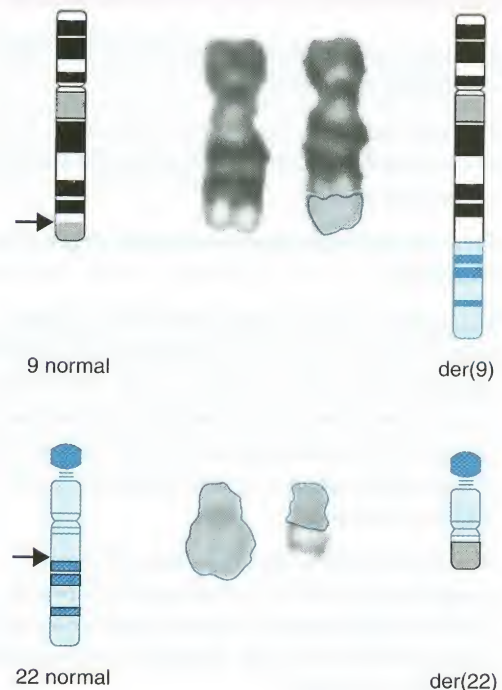


FIGURA 6-24

Translocación recíproca entre el cromosoma 22 y el brazo largo del cromosoma 9 (cromosoma de Filadelfia). La presencia de esta translocación en las células hematopoyéticas puede causar leucemia mieloide crónica.



TABLA 6-4

Alteraciones citogenéticas específicas observadas en determinadas leucemias y tumores sólidos

Tipo	Aberración cromosómica más frecuente
<b>Leucemias</b>	
Leucemia mieloide crónica	t(9;22)(q34;q11)
Leucemia mieloblástica aguda	t(8;21)(q22;q22)
Leucemia promielocítica aguda	t(15;17)(q22;q11-12)
Leucemia mieloide aguda	+8,-7,-5,del(5q),del(20q)
Leucemia linfocítica aguda	t(12;21)(p13;q22)
<b>Tumores sólidos</b>	
Linfoma de Burkitt	t(8;14)(9q24;q32)
Sarcoma de Ewing	t(11;22)(q24;q12)
Meningioma	Monosomía 22
Retinoblastoma	del(13)(q14)
Tumor de Wilms	del(11)(p13)
Neuroblastoma	Amplificación de <i>N-MYC</i>
Cáncer de mama	Amplificación de <i>HER2/NEU</i>

ción del reordenamiento cromosómico conduce a un pronóstico más exacto y a un mejor tratamiento. Por este motivo la evaluación citogenética de las células de la médula ósea de los pacientes con leucemia es una parte rutinaria del diagnóstico.

Además, la identificación y caracterización de los genes que están alterados en los síndromes de translocación están llevando a una mejor comprensión de la carcinogénesis en general.

A veces las translocaciones equilibradas en células somáticas causan cánceres debido a la interrupción o alteración de genes o sus secuencias reguladoras.

### SÍNDROMES DE INESTABILIDAD CROMOSÓMICA

Varios trastornos patológicos autosómicos recesivos muestran una mayor incidencia de roturas cromosómicas bajo condiciones de laboratorio específicas. Estos trastornos, denominados, **síndromes de inestabilidad cromosómica**, incluyen la ataxia-telangiectasia, el síndrome de Bloom, la anemia de Fanconi y el xeroderma pigmentoso (v. cap. 2). En los pacientes con anemia de Fanconi, la frecuencia de los brotes puede aumentar si los cromosomas son expuestos a ciertos agentes alquilantes. Los pacientes con síndrome de Bloom muestran también una mayor incidencia de intercambio entre cromátides hermanas de células somáticas (intercambio de material cromosómico entre cromátides hermanas; v. cap. 2). Cada uno de estos síndromes está asociado a un aumento significativo del riesgo de cáncer. Se cree que todos son el resultado de la replicación o reparación defectuosa del DNA, tal como se explica en el capítulo 2.

Todos los síndromes de inestabilidad cromosómica cursan frecuencias elevadas de rotura cromosómica y un mayor riesgo de cáncer. Todos están asociados a defectos de la replicación o reparación del DNA.

### Preguntas de estudio

1. Distinga entre haploidía, diploidía, poliploidía, euploidía y aneuploidía.
2. Explique los usos y las ventajas relativas de la FISH, el cariotipado espectral y la hibridación genómica comparada (CGH).
3. Describa tres maneras en que podría surgir una triploidía.
4. Los estudios de cariotipos obtenidos mediante diagnóstico prenatal a las 10 semanas de gestación (muestreo de vello coriónico; v. cap. 13) revelan tasas de prevalencia de anomalías cromosómicas que difieren de las obtenidas en los cariotipos a las 16 semanas de la gestación (amniocentesis; v. cap. 13). Explique por qué.
5. Aunque normalmente los trastornos como el síndrome de Down y el síndrome de Edwards pueden diagnosticarse con exactitud mediante la exploración clínica sola, siempre se recomienda un cariotipo. ¿Por qué?
6. Clasifique los siguientes individuos, de menor a mayor, según el riesgo de tener un hijo con síndrome de Down:
  - mujer de 45 años de edad sin antecedentes familiares previos de síndrome de Down.
  - mujer de 25 años de edad que ha tenido un hijo anterior con síndrome de Down.
  - varón de 25 años de edad portador de una translocación Robertsoniana 21/14.
  - mujer de 25 años de edad portadora de una translocación Robertsoniana 21/14.
7. Se han observado mujeres con el cariotipo 49,XXXXX. Explique cómo pudo originarse este cariotipo.
8. Un varón con hemofilia A y una mujer normal tienen un hijo con síndrome de Turner (45,X). El niño presenta una actividad normal del factor VIII. ¿En qué progenitor se produjo el error meiótico?
9. Un laboratorio de citogenética halla un cariotipo de 46,XY,del(8)(p11) en un paciente y un cariotipo de 46,XY,dup(8)(p11) en otro. Basándose exclusivamente en esta información, ¿en qué paciente es de esperar una afectación más grave?
10. ¿Por qué provocan cáncer a veces las translocaciones en las células somáticas?



**Bibliografía recomendada**

- Albertson DG, Collins C, McCormick F, Gray JW. Chromosome aberrations in solid tumors. *Nat Genet.* 2003;34:369–76.
- American Academy of Pediatrics. Committee on Genetics. Health supervision for children with Down syndrome. *Pediatrics.* 2001;107:442–9.
- Antonarakis SE, Epstein CJ. The challenge of Down syndrome. *Trends Mol Med.* 2006;12:473–9.
- Aradhya S, Cherry AM. Array-based comparative genomic hybridization. Clinical contexts for targeted and whole-genome designs. *Genet Med.* 2007;9:553–9.
- Battaglia A. Del 1p36 syndrome: A newly emerging clinical entity. *Brain Dev.* 2005;27:358–61.
- Blaschke RJ, Rappold G. The pseudoautosomal regions, SHOX and disease. *Curr Opin Genet Dev.* 2006;16:233–9.
- Carey JC. Trisomy 18 and 13 syndromes. En: Cassidy SB, Allanson JE eds. *Management of Genetic Syndromes.* Hoboken, NJ: Wiley-Liss; 2005, p. 555–68.
- Emanuel BS, Saitta SC. From microscopes to microarrays. Dissecting recurrent chromosomal rearrangements. *Nat Rev Genet.* 2007;8:869–83.
- Fleming A, Vilain E. The endless quest for sex determination genes. *Clin Genet.* 2005;67:15–25.
- Frohling S, Dohner H. Chromosomal abnormalities in cancer. *N Engl J Med.* 2008;359:722–34.
- Cartler SM. The chromosome number in humans. A brief history. *Nat Rev Genet.* 2006;7:655–60.
- Gotz MJ, Johnstone EC, Ratcliffe SG. Criminality and antisocial behaviour in unselected men with sex chromosome abnormalities. *Psychol Med.* 1999;29:953–62.
- Graham GE, Allanson JE, Gerritsen JA. Sex chromosome abnormalities. En: Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE, Korf BR, eds. *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics*, 5.ª ed. Londres: Churchill Livingstone; 2007, p. 1038–57.
- Hall H, Hunt P, Hassold T. Meiosis and sex chromosome aneuploidy: How meiotic errors cause aneuploidy; how aneuploidy causes meiotic errors. *Curr Opin Genet Dev.* 2006;16:323–9.
- Kobrynski LJ, Sullivan KE. Velocardiofacial syndrome, DiGeorge syndrome: The chromosome 22q11.2 deletion syndromes. *Lancet.* 2007;370:1443–52.
- Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, Nieschlag E. Klinefelter's syndrome. *Lancet.* 2004;364:273–83.
- Lee C, Iafrate AJ, Brothman AR. Copy number variations and clinical cytogenetic diagnosis of constitutional disorders. *Nat Genet.* 2007;39 Supp 7:S48–54.
- Loscalzo ML. Turner syndrome. *Pediatr Rev.* 2008;29:219–27.
- Patterson D, Costa AC. Down syndrome and genetics—a case of linked histories. *Nat Rev Genet.* 2005;6:137–47.
- Pober BR, Morris CA. Diagnosis and management of medical problems in adults with Williams–Beuren syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2007;145:280–90.
- Robinson WP. Mechanisms leading to uniparental disomy and their clinical consequences. *Bioessays.* 2000;22:452–9.
- Roizen NJ, Patterson D. Down's syndrome. *Lancet.* 2003;361:1281–9.
- Schinzl A. *Catalogue of Unbalanced Chromosome Aberrations.* Berlín: Walter de Gruyter. 2001.
- Shaffer LG. En: Shaffer LG, Tommerup N eds. *An International System for Human Cytogenetic Nomenclature*; . Basilea: S. Karger; 2005.
- Speicher MR, Carter NP. The new cytogenetics. Blurring the boundaries with molecular biology. *Nat Rev Genet.* 2005;6:782–92.
- Spinner NB, Saitta SC, Emanuel BS. Deletions and other structural abnormalities of the autosomes. En: Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE, Korf BR, eds. *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics*, 5.ª ed. Londres: Churchill Livingstone; 2007, p. 1058–82.
- Stankiewicz P, Beaudet AL. Use of array CGH in the evaluation of dysmorphology, malformations, developmental delay, and idiopathic mental retardation. *Curr Opin Genet Dev.* 2007;17:182–92.
- Sybert VP, McCauley E. Turner's syndrome. *N Engl J Med.* 2004;351:1227–38.
- Tolmie JL, MacFayden U. Clinical genetics of common autosomal trisomies. En: Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE, Korf BR, eds. *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics*, 5.ª ed. Londres: Churchill Livingstone; 2007, p. 1015–37.
- Wattendorf DJ, Muenke M. Klinefelter syndrome. *Am Fam Physician.* 2005;72:2259–62.

**Recursos en Internet**

European Cytogenetics Association (serie de URL para diversos sitios web sobre citogenética) <http://www.biologia.uniba.it/ecal/>

Mitelman Database of Chromosome Aberrations in Cancer <http://cgap.nci.nih.gov/Chromosomes/Mitelman>

National Association for Down Syndrome (contiene numerosas URL con sitios web sobre el síndrome de Down) <http://www.nads.org/>

Support Organization for Trisomy 18, 13, and Related Disorders (S.O.F.T.) <http://www.trisomy.org/>



## Capítulo 7

# GENÉTICA BIOQUÍMICA: TRASTORNOS DEL METABOLISMO

booksmedicos.org

Cada uno de nosotros está compuesto de un gran número de moléculas complejas ordenadas jerárquicamente en el espacio para formar células, tejidos, órganos y, en última instancia, un ser humano completo. Estas moléculas están construidas a partir de elementos individuales que pueden sintetizarse de manera endógena u obtenerse del entorno. Una vez creadas, las moléculas no son estáticas. En realidad, se sintetizan, degradan, excretan y a veces reciclan de manera continua en una danza metabólica estrictamente coreografiada.

Cada proceso metabólico consiste de una secuencia de pasos catalíticos en los que intervienen enzimas codificadas por genes. Normalmente, estos genes se replican con una gran fidelidad y los sistemas siguen funcionando eficazmente generación tras generación. En ocasiones, las mutaciones reducen la eficacia de las enzimas codificadas hasta un punto en el que no puede producirse un metabolismo normal. Estas variantes del metabolismo fueron reconocidas por sir Archibald Garrod a principios del siglo XX, basándose en parte en sus estudios de la alcaptonuria. Garrod advirtió que estas variantes ilustraban «individualidades químicas» y llamó a estos trastornos «errores innatos del metabolismo», sentando así las bases de la genética bioquímica contemporánea.

La alcaptonuria es un trastorno infrecuente en el que el ácido homogentísico (HGA), un metabolito intermedio del metabolismo de la fenilalanina y la tirosina (fig. 7-1), se excreta en grandes cantidades en la orina, provocando su oscurecimiento. Por este motivo la denominación clásica de la alcaptonuria es «enfermedad de la orina negra». Además, un producto de la oxidación del HGA se deposita directamente en los tejidos conectivos, lo que resulta en pigmentación anormal y artritis debilitante.

Garrod propuso en 1902 que la alcaptonuria estaba causada por una deficiencia de la enzima que normalmente parte el anillo aromático del HGA. Cincuenta años después, se determinó que la alcaptonuria tiene su origen en un fallo de la síntesis de la homogentisasa 1,2-dioxigenasa (HGO). No obstante, hasta 1996, los científicos no identificaron el gen que está alterado en la alcaptonuria, basándose en la homología con un gen que codifica la enzima HGO aislado a partir de una especie de hongo. La región codificante de *HGO* comprende 14 exones distribuidos en 60kb de DNA. Muchas de las mutaciones identificadas en *HGO* codifican proteínas que no muestran actividad de la HGO cuando se expresan *in vitro*. Esto indica que la alcaptonuria está causada por una mutación de pérdida de función, lo que confirma la hipótesis planteada por Garrod hace más de un siglo.

Casi todos los procesos bioquímicos del metabolismo humano están catalizados por enzimas. Las variaciones de la actividad enzimática en los humanos son frecuentes y una minoría de estas variantes causan enfermedad. Estos conceptos fueron introducidos por Archibald Garrod y ejemplificados por sus estudios de la alcaptonuria.

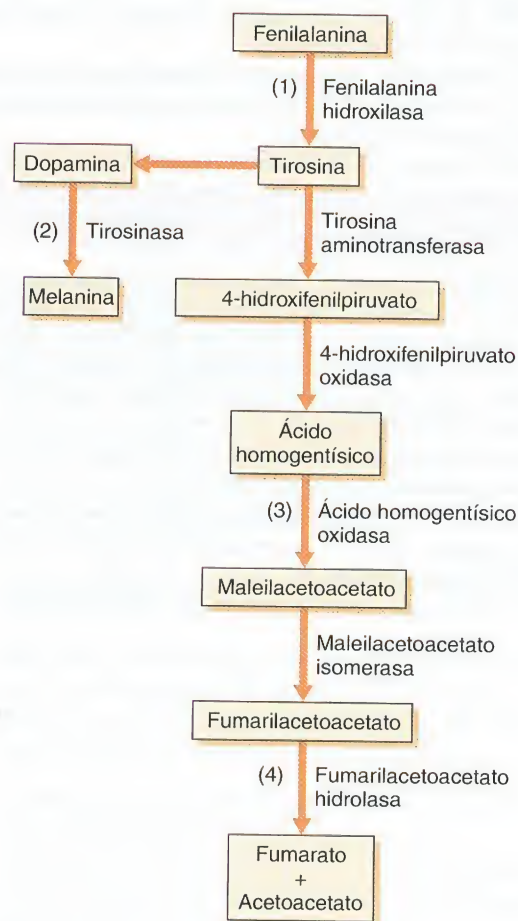


FIGURA 7-1

Vía principal del metabolismo de la fenilalanina. Diferentes defectos enzimáticos de esta vía causan PKU clásica (1), albinismo oculocutáneo tirosinasa negativo (2), alcaptonuria (3) y tirosinemias (4).



## VARIANTES DEL METABOLISMO

### Prevalencia de la enfermedad metabólica

Hasta la fecha se han descrito cientos de errores innatos del metabolismo diferentes, y la mayoría son infrecuentes. En conjunto, sin embargo, los trastornos metabólicos representan un porcentaje sustancial de la morbimortalidad directamente atribuible a enfermedad genética (tabla 7-1). Mediante un cálculo conservador, un estudio situó la incidencia de los trastornos metabólicos aproximadamente en 1 de cada 2.500 nacimientos o el 10% de las enfermedades monogénicas de los niños. Además, estamos empezando a comprender que los diferentes alelos de los genes que codifican enzimas pueden

alterar el riesgo de sufrir numerosas enfermedades comunes como la diabetes, la cardiopatía, el ictus y el cáncer.

El diagnóstico de un trastorno metabólico puede ser complicado (comentario clínico 7-1); así, la morbilidad asociada a los defectos metabólicos probablemente está infraestimada. En la década de 1970 se diagnosticó en muchos niños una encefalopatía metabólica aguda y con frecuencia mortal denominada síndrome de Reye. En las décadas posteriores descubrimos que algunos niños con una encefalopatía indistinguible del síndrome de Reye tenían un defecto del ciclo de la urea que producía hiperamonemia (concentraciones elevadas de amoníaco circulante) y muerte. El reconocimiento del síndro-

TABLA 7-1

### Trastornos del metabolismo

Nombre	Prevalencia	Producto génico mutante	Ubicación cromosómica
Trastornos de los carbohidratos			
Galactosemia clásica	1/35.000-1/60.000	Galactosa-1-fosfato uridiltransferasa	9p13
Intolerancia a la fructosa hereditaria	1/20.000	Fructosa 1,6-bisfosfato aldolasa	9q13-q32
Fructosuria	~1/100.000	Fructocinasa	2p23
Hipolactasia (adulta)	Frecuente	Lactasa	2q21
Diabetes mellitus de tipo 1	1/400 (europeos)	Múltiples	Poligénica
Diabetes mellitus de tipo 2	1/20	Múltiples	Poligénica
Diabetes del adulto de inicio juvenil (MODY)	~1/400	Múltiples	Múltiples loci
Trastornos de los aminoácidos			
Fenilcetonuria	1/10.000	Fenilalanina hidroxilasa	12q24
Tirosinemia (tipo 1)	1/100.000	Fumarilacetoacetato hidrolasa	15q23-25
Enfermedad del jarabe de arce	1/180.000	Deshidrogenasa de cetoácidos α de cadenas ramificadas (múltiples subunidades)	Múltiples loci
Alcaptonuria	1/250.000	Oxidasa del ácido homogentísico	3q2
Homocistinuria	1/340.000	Cistationina sintasa β	21q2
Albinismo oculocutáneo	1/35.000	Tirosinasa	11q
Cistinosis	1/100.000	CTNS	17p13
Cistinuria	1/7.000	SLC3A1 (tipo 1)	2p
		SLC7A9 (tipos II y III)	19q13
Trastornos de los lípidos			
MCAD	1/20.000	Acil-CoA deshidrogenasa de cadena media	1p31
LCAD	Rara	Acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga	2q34-q35
SLO	1/10.000	Δ7-esterol reductasa	11q12-q13
Trastornos de los ácidos orgánicos			
Acidemia metilmalónica	1/20.000	Metilmalonil-CoA mutasa	6p
Acidemia propiónica	Rara	Propionil-CoA carboxilasa	13q32; 3q
Defectos del ciclo de la urea			
Deficiencia de ornitina transcarbamilasa	1/70.000-1/100.000	Ornitina carbamil transferasa	Xp21
Deficiencia de carbamil fosfato sintetasa	1/70.000-1/100.000	Carbamil fosfato sintetasa I	2p
Deficiencia de sintetasa del ácido argininosuccínico	1/70.000-1/100.000	Sintetasa del ácido argininosuccínico	9q34

(Continúa)



TABLA 7-1

## Trastornos del metabolismo (Cont.)

Nombre	Prevalencia	Producto génico mutante	Ubicación cromosómica
<b>Defectos de la producción de energía</b>			
Deficiencia de oxidasa del citocromo c	Rara	Péptidos de la citocromo oxidasa	Múltiples loci
Deficiencia de piruvato carboxilasa	Rara	Piruvato carboxilasa	11q
Deficiencia del complejo de la piruvato deshidrogenasa ( $E_1$ )	Rara	Piruvato descarboxilasa, $E_1\alpha$	Xp22
Deficiencia de la NADH-CoQ reductasa	Rara	Múltiples genes nucleares	Múltiples loci
<b>Defectos del transporte de los metales pesados</b>			
Enfermedad de Wilson	1/50.000	ATP7B	13q14
Enfermedad de Menkes	1/250.000	ATP7A	Xq13
Hemocromatosis	De 1/200 a 1/400 (europeos)	HFE	6p21
Acrodermatitis enteropática	Rara	SLC39A4	8q24
<i>LCAD, acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga; MCAD, acil-coenzima A deshidrogenasa de cadena media; SLO, síndrome de Smith-Lemli-Opitz.</i>			

me de Reye como **fenocopia** de un defecto del ciclo de la urea es importante porque, además de la asistencia de soporte\*, los niños pueden recibir ahora tratamiento directo para los defectos del ciclo de la urea. De igual modo, en la exploración postmórtem, se ha hallado que algunos niños fallecidos por el síndrome de la muerte súbita (SMS) tienen un defecto del metabolismo de los ácidos grasos. Se trata también de trastornos tratables en los cuales es posible evitar los episodios potencialmente mortales con una atención adecuada.

**Aunque los trastornos metabólicos individuales son infrecuentes, su contribución total directa e indirecta a la morbimortalidad es sustancial.**

### Herencia de los trastornos metabólicos

La mayoría de los trastornos metabólicos se heredan en un patrón autosómico recesivo: sólo están afectados los individuos con dos alelos mutantes. Aunque un alelo mutante produce una actividad enzimática reducida o inexistente (pérdida de función), normalmente no altera la salud de un portador heterocigótico. Dado que se han clonado muchos de los genes que codifican enzimas causantes de enfermedad y se han caracterizado sus mutaciones, se dispone de pruebas de detección de portadores y diagnóstico prenatal para muchos trastornos metabólicos. No obstante, el análisis de muestras de sangre seca para detectar valores elevados de metabolitos en el período neonatal (p. ej., para la fenilcetonuria y la galactosemia; v. cap. 13) sigue siendo la prueba de cribado poblacional de uso más común para los trastornos metabólicos. La ampliación del cribado neonatal que detecta decenas de trastornos diferen-

tes comprobando la presencia de metabolitos anormales en la sangre es cada vez más habitual. A medida que la tecnología de la detección de alelos mutantes en el DNA evoluciona hacia pruebas más rápidas y eficaces, es probable que se incorporen cribados poblacionales para otros trastornos.

**La mayoría de los errores congénitos del metabolismo se heredan en un patrón autosómico recesivo. Normalmente el estado de portador no está asociado a morbilidad. El uso de pruebas diagnósticas y de detección de portadores para muchos trastornos está cada vez más generalizado.**

### Tipos de procesos metabólicos

Los trastornos metabólicos se han clasificado de muchas maneras diferentes en función de los efectos patológicos de la vía bloqueada (p. ej., ausencia de producto final, acumulación de sustrato); las diferentes clases funcionales de proteínas (p. ej., receptores, hormonas); los cofactores asociados (p. ej., metales, vitaminas), y las vías afectadas (p. ej., glucólisis, ciclo del ácido cítrico). Cada una de ellas tiene ventajas e inconvenientes y ninguna abarca todos los trastornos metabólicos. Sin embargo, la clasificación que integra en mayor grado nuestros conocimientos de la biología celular, la fisiología y la anatomopatología de los trastornos metabólicos clasifica los defectos del metabolismo en función de los tipos de procesos que están alterados.

### DEFECTOS DE LOS PROCESOS METABÓLICOS

Casi todas las reacciones bioquímicas del cuerpo humano están controladas por enzimas, que actúan de **catalizadores**. Las propiedades catalizadoras de las enzimas suelen aumentar las velocidades de reacción en más de un millón de veces. Estas reacciones están implicadas en la síntesis, la transferencia, el uso y la degradación de las biomoléculas para construir y mantener

\*La asistencia de soporte es la que soporta las funciones elementales del cuerpo, como el mantenimiento del equilibrio de líquidos, la oxigenación y la presión arterial, pero no pretende tratar el proceso patológico directamente.





## COMENTARIO CLÍNICO 7-1

### Diagnóstico de un trastorno metabólico

Las formas de presentación de las personas con errores congénitos del metabolismo son muy variables. Durante la gestación, normalmente la unidad materno-placentaria proporciona los nutrientes esenciales e impide la acumulación de sustratos tóxicos. Así, rara vez un feto es sintomático. Sin embargo, tras el nacimiento, las personas con trastornos metabólicos pueden presentar los síntomas iniciales entre las primeras 24 h de vida y la etapa adulta. La forma de presentación puede ser repentina y caracterizarse por alteraciones importantes de la homeostasis e incluso muerte. Por el contrario, el trastorno puede ser de inicio gradual, con sólo alteraciones leves en el funcionamiento durante largos períodos. En la mayoría de los trastornos metabólicos, el período presintomático y el inicio de los síntomas se sitúan en algún punto entre estos dos extremos. Ejemplo de ello es el siguiente caso.

Anthony es un niño latinoamericano de 9 meses de edad que acude al Servicio de Urgencias junto a sus padres. Éstos refieren que ha estado irritable y con vómitos durante 36 h y que en las últimas 12 h muestra una somnolencia creciente. Solicitaron atención médica porque era difícil despertar a Anthony para darle de comer. En los antecedentes personales patológicos de Anthony no hay nada destacable. Tiene una hermana sana de 8 años de edad y tenía un hermano que murió en la cuna a los 7 meses de edad. Se llevó a cabo una investigación de las causas de la muerte del hermano y se realizó una autopsia. Las conclusiones concordaban con el síndrome de la muerte súbita (SMS).

Anthony está hospitalizado y presenta hipoglucemia (baja concentración de glucosa sérica), ligera acidemia (pH sérico < 7,4) e hiperamonemia (amoniaco plasmático elevado). La infusión intravenosa de glucosa mejora de manera transitoria el nivel de alerta, pero se vuelve comatoso y muere 5 días después. La autopsia revela edema cerebral (inflamación del cerebro) notable e infiltración de grasa en el hígado que coincide con un diagnóstico de síndrome de Reye. La madre de Anthony está preocupada por la posible relación de las muertes de sus dos hijos, especialmente porque vuelve a estar embarazada. Se le dice que las causas de la muerte no están relacionadas y que es improbable que ninguno de los trastornos vuelva a darse en su familia.

Un años después su hija de 6 meses, María, es hospitalizada por tercera vez debido a letargo y cansancio. Las pruebas analíticas revelan hipo-

glucemia moderada, hiperamonemia y cetonuria (cetonas en la orina). Las pruebas adicionales, que incluyen la medición de los ácidos orgánicos en la orina\*, los aminoácidos séricos y las carnitinas plasmáticas libres y esterificadas, indican que María tiene un defecto de la oxidación de los ácidos grasos. Se inicia un tratamiento con glucosa intravenosa, carnitina oral y restricción de las grasas a no más del 20% de sus necesidades calóricas. Estudios bioquímicos y moleculares más específicos confirman que María tiene deficiencia de la acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD). Las pruebas moleculares realizadas con los tejidos preservados de las autopsias de los hermanos fallecidos de María indican que también padecían deficiencia de la MCAD. La hermana mayor asintomática de María muestra una afectación similar. Las dos niñas están sanas 2 años después, con una alimentación baja en grasas y aporte complementario de carnitina. Tienen un nuevo hermano pequeño al que se le realizó la prueba de detección prenatal de deficiencia de MCAD con resultado negativo.

Las distintas formas de presentación de la deficiencia de MCAD en esta familia (muerte súbita, enfermedad aguda, enfermedad crónica y asintomática) ilustran la variabilidad fenotípica que suele observarse en las personas con errores congénitos del metabolismo, incluso en quienes tienen una mutación idéntica. Así, podría no haber un cuadro clínico específico de la enfermedad. A menudo es el ojo clínico de los profesionales sanitarios lo que lleva a realizar las pruebas necesarias para identificar un trastorno metabólico. El tratamiento complementario puede salvar la vida del paciente y debe iniciarse antes de la determinación del diagnóstico. No obstante, es imprescindible intentar ofrecer, de manera prudente, un diagnóstico específico, ya que puede tener importantes implicaciones para la familia (p. ej., pruebas prenatales, tratamiento sintomático). El tratamiento de la deficiencia de MCAD es completamente eficaz en la prevención de la muerte prematura por los efectos tóxicos de los intermediarios de los ácidos grasos acumulados.

\* Los ácidos orgánicos son ácidos basados en el carbono que se producen en el metabolismo intermedio y normalmente no se acumulan en el plasma o la orina más allá de las capacidades de estos líquidos.

las estructuras internas de las células, los tejidos y los órganos. Las biomoléculas pueden dividirse en cuatro grupos primarios: ácidos nucleicos, proteínas, carbohidratos y lípidos. Las principales vías metabólicas que metabolizan estas moléculas son la glucólisis, el ciclo del ácido cítrico, la derivación de las pentosas fosfato, la gluconeogénesis, la síntesis y el almacenamiento del glucógeno y los ácidos grasos, las vías de degradación, la producción de energía y los sistemas de transporte. A continuación analizaremos cómo los defectos de cada una de estas vías metabólicas pueden causar enfermedad humana.

### Metabolismo de los carbohidratos

Debido a las numerosas aplicaciones distintas que tienen en todos los organismos, los carbohidratos son la sustancia orgánica más abundante en la Tierra. Funcionan como sustratos para la producción y el almacenamiento de energía, como intermediarios de las vías metabólicas y como armazón estructural del DNA y el RNA. En consecuencia, los carbohidratos representan una proporción importante de la alimentación humana y se metabolizan en tres monosacáridos principales: glucosa, galactosa y fructosa. La galactosa y la fructosa se

convierten en glucosa antes de la glucólisis. La no utilización eficaz de estos azúcares explica la mayoría de los errores congénitos del metabolismo humano de los carbohidratos.

### Galactosa

El trastorno monogénico más frecuente del metabolismo de los carbohidratos, la galactosemia por deficiencia de transferasa (galactosemia clásica) afecta a 1 de cada 30.000 recién nacidos. La mayoría de los casos están causados por mutaciones del gen que codifica la galactosa-1-fosfato (GAL-1-P) uridiltransferasa (fig. 7-2). Este gen está compuesto de 11 exones distribuidos en 4 kb de DNA y aproximadamente el 70% de los alelos causantes de galactosemia en las personas con origen en Europa Occidental tienen una única mutación de sentido erróneo en el exón 6. Como consecuencia de la menor actividad de la GAL-1-P uridiltransferasa, las personas afectadas no pueden convertir eficazmente la galactosa en glucosa; por consiguiente, la galactosa se metaboliza en galactitol y galactonato (v. fig. 7-2). Aunque la galactosa y sus metabolitos se acumulan en numerosos tejidos, la fisiopatología de la galactosemia clásica no se conoce bien.



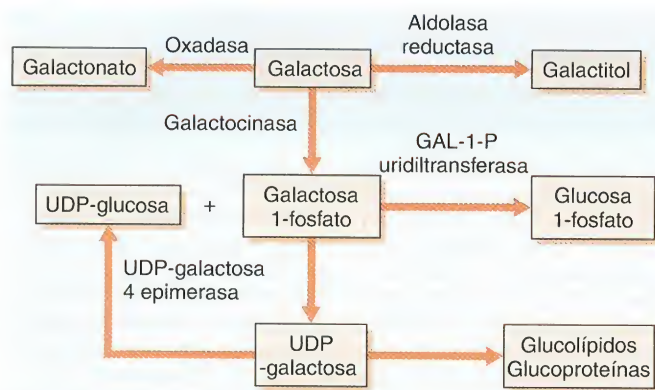


FIGURA 7-2

Vías principales del metabolismo de la galactosa. La anomalía enzimática más frecuente que causa galactosemia es un defecto de la GAL-1-P uridiltransferasa. Los defectos de la galactocinasa o de la UDP-galactosa 4-epimerasa son causas de galactosemia mucho menos habituales. GAL, galactosa; UDP, uridina difosfato.

Normalmente la galactosemia clásica se manifiesta en el período neonatal con mala succión, falta de crecimiento e ictericia. Si no se trata, habitualmente se sigue de septicemia, hiperamonemia y shock mortal. Aproximadamente el 10% de los niños presentan cataratas (opacificación del cristalino del ojo). El cribado neonatal de la galactosemia está generalizado y la mayoría de las personas son identificadas cuando empiezan a manifestar los síntomas. La identificación temprana permite el tratamiento inmediato, que consiste en gran parte en eliminar la galactosa de la alimentación. Esto reduce de manera sustancial la morbilidad asociada a los efectos agudos de las concentraciones elevadas de metabolitos de la galactosa. Las discapacidades a largo plazo son poco crecimiento, retraso del desarrollo\*, retraso mental e insuficiencia ovárica en las mujeres. Se cree que estas secuelas están causadas por la producción endógena de galactosa. Los efectos de un tratamiento dietético prospectivo en la prevalencia de estas secuelas a largo plazo no están tan claros. Los estudios iniciales indicaban que el efecto era inexistente, pero a medida de que se dispone de más datos longitudinales, parece que los pacientes que recibieron tratamiento dietético en las etapas iniciales de la vida tienen un mejor resultado cognitivo.

La galactosemia también puede tener su origen en mutaciones de los genes que codifican la galactocinasa o la uridina difosfato (UDP) galactosa-4-epimerasa (v. fig. 7-2). La deficiencia de galactocinasa está asociada a la formación de cataratas pero no causa fallo del crecimiento, retraso mental ni enfermedad hepática. El tratamiento de la deficiencia de galactocinasa también es restringir la galactosa en la alimentación. La deficiencia de UDP-galactosa-4-epimerasa puede limitarse a los eritrocitos y leucocitos, sin causar efectos nocivos, o ser sistémica y producir síntomas similares a los de la galactosemia clásica. El tratamiento está dirigido a reducir la ingestión de galactosa en la alimentación, pero no tan estrictamente como en los pacientes con galactosemia

\*El retraso del desarrollo es la consecución tardía de los hitos motores, del habla o cognitivos correspondientes a la edad; los resultados del retraso del desarrollo oscilan entre paciente normal y retraso mental profundo.

clásica, porque es necesario aportar algo de galactosa para producir UDP-galactosa destinada a la síntesis de algunos carbohidratos complejos.

La galactosemia es uno de los trastornos hereditarios más frecuentes del metabolismo de los carbohidratos. El cribado neonatal de la galactosemia está generalizado. La identificación temprana permite el tratamiento inmediato, que consiste en gran parte en eliminar la galactosa de la alimentación. Las mutaciones del gen que codifica la GAL-1-P uridiltransferasa son la causa más frecuente de galactosemia.

### Fructosa

Se han descrito tres defectos autosómicos recesivos del metabolismo de la fructosa. El más frecuente está causado por mutaciones del gen que codifica la fructocinasa hepática. Esta enzima cataliza la primera etapa del metabolismo de la fructosa alimentaria, la conversión a fructosa-1-fosfato (fig. 7-3). La inactivación de la fructocinasa hepática provoca fructosuria asintomática (presencia de fructosa en la orina).

En cambio, la intolerancia hereditaria a la fructosa produce mala alimentación, falta de crecimiento, insuficiencia hepática y renal y muerte. La intolerancia a la fructosa está causada por una deficiencia de fructosa 1,6-bisfosfato aldolasa en el hígado, la corteza renal y el intestino delgado. Los niños y adultos con intolerancia a la fructosa son asintomáticos a menos que ingieran fructosa o sacarosa (un azúcar compuesto de fructosa y glucosa). Los niños amamantados se vuelven sintomáticos con la adición de las frutas y verduras en su alimentación. Los lactantes pueden sobrevivir hasta la infancia porque evitan los alimentos que consideran nocivos, por lo que ellos mismos limitan la ingestión de fructosa. La prevalencia de la intolerancia a la fructosa puede llegar a 1 de cada 20.000 nacimientos, y desde la clonación del gen que codifica la fructosa-1-fosfato aldolasa se han hallado diferencias en la distribución geográfica de los alelos mutantes.

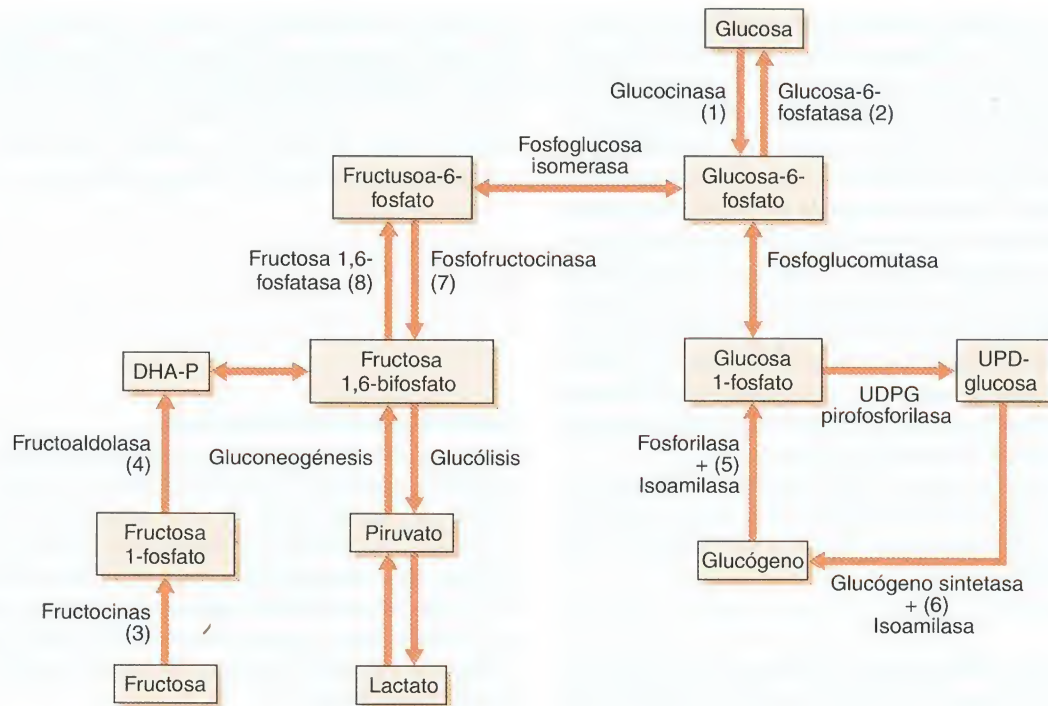
La deficiencia de fructosa 1,6-bisfosfatasa (FBPasa) hepática causa alteración de la gluconeogénesis, hipoglucemia (concentración reducida de glucosa circulante) y acidemia metabólica grave (pH sérico < 7,4). Normalmente, los niños afectados requieren tratamiento poco después del nacimiento, aunque se han comunicado casos diagnosticados en un momento posterior de la infancia. Si los pacientes reciben un tratamiento adecuado durante la infancia, el crecimiento y el desarrollo parecen normales. Se han hallado varias mutaciones en el gen que codifica la FBPasa, algunas de las cuales codifican proteínas mutantes que son inactivas *in vitro*.

La deficiencia asintomática de la fructocinasa es el defecto más frecuente del metabolismo de la fructosa. La intolerancia hereditaria a la fructosa es menos prevalente, pero está asociada a problemas mucho más graves.

### Glucosa

Las anomalías del metabolismo de la glucosa representan los errores más frecuentes del metabolismo de los carbohidratos.



**FIGURA 7-3**

Resumen del metabolismo de la glucosa, la fructosa y el glucógeno. Los defectos enzimáticos de esta vía causan hiperglucemia (1), enfermedad de Von Gierke (2), fructosuria (3), intolerancia hereditaria a la fructosa (4), enfermedad de Cori (5), enfermedad de Anderson (6), enfermedad de Tarui (7) y deficiencia de fructosa 1,6-bisfosfatasa (FBPasa) (8). UDP, uridina difosfato.

No obstante, las causas de estos trastornos son heterogéneas e incluyen factores tanto ambientales como genéticos. Históricamente, los trastornos asociados a concentraciones elevadas de glucosa plasmática (hiperglucemia) se han clasificado en tres categorías: diabetes mellitus de tipo 1 y 2 (DMT1 y DMT2) y diabetes del adulto de inicio juvenil (MODY, del inglés *maturity-onset diabetes of the young*), de la que hay muchos subtipos. La DMT1 está asociada a concentraciones de insulina plasmática reducidas o inexistentes y suele manifestarse en la infancia. La DMT2 se caracteriza por resistencia a la insulina y, en la mayoría de los casos, inicio en la etapa adulta. En el capítulo 12 se hallará una descripción más detallada de la DMT1 y la DMT2.

Gracias a la identificación de las mutaciones que causan formas monogénicas de hiperglucemia, se han producido avances sustanciales en el conocimiento de la fisiopatología de la diabetes común. Las mutaciones del gen receptor de insulina se han asociado a un trastorno que se caracteriza por resistencia a la insulina y acantosis pigmentaria (piel hipertrófica con apariencia ondulada). Estas mutaciones pueden reducir el número de receptores de insulina en la superficie de una célula, el grado de la actividad de fijación a la insulina o el grado de actividad de la tirosinasa estimulada por insulina. Las mutaciones del DNA mitocondrial y los genes que codifican la insulina y la glucocinasa también se han asociado a trastornos hiperglucémicos.

Los estudios de las formas monogénicas raras de diabetes definen las vías que pueden estar alteradas en las formas más frecuentes de la diabetes mellitus.

## Lactosa

La capacidad de metabolizar la lactosa (un azúcar compuesto de glucosa y galactosa) depende, en parte, de la actividad de una enzima de las microvellosidades intestinales denominada lactasa-floricina hidrolasa (LPH). En la mayoría de los mamíferos, la actividad de la LPH disminuye cuando los niños dejan la leche materna. Sin embargo, la persistencia de la actividad de la LPH intestinal es un rasgo autosómico recesivo frecuente en las poblaciones humanas, con una incidencia situada entre el 5 y el 90%. La distribución geográfica de la persistencia de la lactasa concuerda con las regiones de una elevada ingestión de leche, como el noroeste de Europa y ciertas partes de África. La capacidad persistente de los adultos de tomar productos lácteos como fuente de vitamina D tenía una ventaja selectiva en estas poblaciones.

La no persistencia de la lactasa (esto es, hipolactasia de tipo adulto o intolerancia a la lactosa) es frecuente en la mayoría de los países tropicales y subtropicales. Las personas con no persistencia de la lactasa pueden experimentar náuseas, sensación de plenitud y diarrea después de ingerir lactosa. Así, en muchas regiones en las cuales la actividad reducida de la lactasa es prevalente, con frecuencia la lactosa de los productos lácteos está parcialmente metabolizada (p. ej., por lactobacilos en la preparación del yogur) antes de su consumo. El papel de la no persistencia de la lactasa como causa de dolor abdominal y síntomas del síndrome del colon irritable es motivo de controversia.

La LPH está codificada por el gen de la lactasa (*LCT*) en el cromosoma 2. En las poblaciones europeas, la expresión adulta de la LPH está regulada por un polimorfismo situado



en un gen secuencia arriba denominado *mantenimiento de minicromosomas 6* (MCM6). Sin embargo, en las poblaciones africanas subsaharianas en las cuales es frecuente la persistencia de la lactasa, este polimorfismo está presente en una frecuencia baja en grupos de África Occidental y ausente en las poblaciones consumidoras de lácteos de África Oriental. Recientemente se ha demostrado que la persistencia de la lactasa en estas poblaciones está causada por diferentes polimorfismos que parecen aumentar la transcripción de *LCT*. Al parecer, estos polimorfismos han surgido hace relativamente poco en la evolución humana y su incidencia ha crecido debido a la selección natural de manera independiente en las poblaciones de Europa y África. En cada caso, la fuerza selectiva parece haber sido una respuesta adaptativa local a la mejor forma física que otorgaba la capacidad de consumir productos lácteos.

Las mutaciones que suprimen por completo la actividad de la lactasa causan deficiencia congénita de lactasa y producen diarrea grave y desnutrición en la época de lactancia. Estas mutaciones son muy infrecuentes.

### Glucógeno

Normalmente los carbohidratos se almacenan en forma de glucógeno en los humanos. En consecuencia, las deficiencias de enzimas que provocan una alteración de la síntesis o la degradación del glucógeno también se consideran trastornos del metabolismo de los carbohidratos. Se han identificado defectos de cada una de las proteínas implicadas en el metabolismo del glucógeno (tabla 7-2). Éstos causan diferentes formas de trastornos del almacenamiento del glucógeno y se clasifican numéricamente en función del orden cronológico en el que se describió su base enzimática. Los dos órganos más afectados por los trastornos del almacenamiento del glucógeno son el hígado y el músculo esquelético. Los trastornos del almacenamiento del glucógeno que afectan al hígado normalmente causan hepatomegalia (aumento de tamaño del hígado) e hipoglucemia (baja concentración de glucosa en plasma). Los trastornos del almacenamiento del glucógeno que afectan al músculo esquelético causan intolerancia al ejercicio, debilidad progresiva y rampas. Algunos de ellos, como la enfermedad de Pompe, también pueden afectar al músculo cardíaco y

provocar miocardiopatía y muerte prematura. El tratamiento de algunos trastornos del almacenamiento del glucógeno mediante reposición enzimática (p. ej., administración de formas activas de la enzima por vía intravenosa) puede mejorar y, en algunos casos, prevenir los síntomas y, por tanto, preservar el funcionamiento y evitar la muerte prematura.

**Por separado, los trastornos del metabolismo del glucógeno son infrecuentes, pero, en conjunto, provocan una morbilidad sustancial. La intervención precoz puede prevenir discapacidades graves y muerte prematura.**

### Metabolismo de los aminoácidos

Las proteínas desempeñan los papeles más diversos de las biomoléculas mayores (p. ej., ofrecer apoyo mecánico, coordinar respuestas inmunitarias, generar movimiento). En realidad, casi todas las enzimas conocidas son proteínas. Las unidades estructurales fundamentales de las proteínas son los aminoácidos. Algunos aminoácidos pueden sintetizarse endógenamente (no esenciales) y otros deben obtenerse del exterior (esenciales). Se han descrito numerosos defectos del metabolismo de los aminoácidos.

#### Fenilalanina

Los defectos del metabolismo de la fenilalanina (un aminoácido esencial) causan las hiperfenilalaninemias, algunos de los errores congénitos del metabolismo más estudiados. Estos trastornos tienen su origen en mutaciones de los genes que codifican los componentes de la vía de hidroxilación de la fenilalanina (v. fig. 7-1). Las concentraciones elevadas de fenilalanina plasmática alteran procesos celulares esenciales del cerebro como la mielinación y la síntesis de proteínas y con el tiempo producen retraso mental grave. La mayoría de los casos de hiperfenilalaninemia están causados por mutaciones del gen que codifica la fenilalanina hidroxilasa (PAH) y provocan fenilcetonuria clásica (PKU). Se han identificado centenares de mutaciones diferentes de la PAH, incluyendo sustituciones, inserciones y deleciones. La prevalencia de la hiperfenilalaninemia varía considerablemente entre grupos de distintas regiones geográficas: la PKU oscila entre 1/10.000 personas de origen europeo y 1/90.000 individuos de ascendencia africana. Con menor frecuencia, la hiperfenilalaninemia está causada por defectos de la síntesis de la tetrahidrobiopterina, un cofactor necesario para la hidroxilación de la fenilalanina, o por una deficiencia de la dihidropteridina reductasa.

El tratamiento de la mayoría de las hiperfenilalaninemias está dirigido a restaurar las concentraciones plasmáticas normales de fenilalanina restringiendo la ingestión alimentaria de alimentos con fenilalanina (cuadro 7-1). No obstante, la fenilalanina es un aminoácido esencial y es necesario ingerirlo en cantidades suficientes para el crecimiento y el desarrollo normales. La ausencia completa de fenilalanina es mortal. Así, debe mantenerse un preciso equilibrio entre la ingestión de proteína y fenilalanina suficiente para el crecimiento normal y la prevención de concentraciones demasiado elevadas de fenilalanina sérica. Las personas con PKU obtienen un beneficio claro del tratamiento durante toda la vida. Por tanto, una vez diagnosticada la PKU, las personas deben seguir una dieta con fenilalanina restringida el resto de sus vidas.

**TABLA 7-2**

#### Trastornos del almacenamiento del glucógeno

Tipo	Defecto	Principales tejidos afectados
Ia (Von Gierke)	Glucosa-6-fosfatasa	Hígado, riñón, intestino
Ib	Transporte de glucosa-6-fosfato microsómica	Hígado, riñón, intestino, neutrófilos
II (Pompe)	Glucosidasa $\beta$ ácida lisosómica	Músculo, corazón
IIIa (Cori)	Isoamilasa del glucógeno	Hígado, músculo
IIIb	Isoamilasa del glucógeno	Hígado
IV (Anderson)	Isoamilasa	Hígado, músculo
V (McArdle)	Fosforilasa muscular	Músculo
VI (Hers)	Fosforilasa hepático	Hígado
VII (Tarui)	Fosfofructocinasa muscular	Músculo



CUADRO 7-1

## Tratamiento dietético de los errores congénitos del metabolismo

El componente más importante del tratamiento de numerosos errores congénitos del metabolismo es la manipulación de la alimentación. Habitualmente, esto incluye la restricción de los sustratos que son tóxicos, como los carbohidratos (p. ej., en la galactosemia y la diabetes mellitus), las grasas (p. ej., en la deficiencia de MCAD) y los aminoácidos (p. ej., en la PKU, la enfermedad del jarabe de arce y los defectos del ciclo de la urea); evitación del ayuno; reposición de los cofactores deficientes (p. ej., vitaminas B, carnitina), o uso de vías catabólicas alternativas para eliminar las sustancias tóxicas. Dado que muchos trastornos metabólicos se diagnostican en lactantes cuyas necesidades nutricionales cambian con rapidez (a veces semanalmente), es imprescindible ofrecer a los niños dietas que aporte calorías y nutrientes suficientes para el crecimiento y el desarrollo normal. Así, la responsabilidad de mantener una alimentación especial empieza con los progenitores de un niño afectado y se desplaza al niño cuando éste es capaz de encargarse por sí mismo. La mayoría de las personas con enfermedades metabólicas deben seguir una alimentación especial durante toda la vida. Esto desemboca en muchos problemas específicos a menudo imprevistos por las familias y profesionales sanitarios por igual. En consecuencia, es importante el apoyo y la orientación de dietistas clínicos, gastroenterólogos, psicólogos, asesores genéticos y genetistas bioquímicos.

Por ejemplo, los recién nacidos con PKU reciben una dieta baja en fenilalanina para prevenir los efectos de la hiperfenilalaninemia en el cerebro. La leche materna contiene demasiada fenilalanina para ser utilizada como única fuente de nutrientes. Por tanto, muchos niños son alimentados con una leche artificial baja en fenilalanina para que sólo está disponible con receta médica, un alimento médico\*. Pueden mezclarse pequeñas cantidades de leche materna con la leche artificial, aunque es necesario extraerla y ajustarla atentamente para evitar la administración de demasiada fenilalanina al niño. Las concentraciones de fenilalanina sérica se miden con frecuencia y es necesario realizar ajustes a la alimentación para compensar el crecimiento del niño y la variable tolerancia individual a la fenilalanina. Estas intervenciones pueden alterar la vinculación afectiva entre madre e hijo y distorsionar la dinámica social de la familia.

\*La Ley pública estadounidense 100-290 define alimento médico como aquel que está formulado para ser consumido o administrado por vía enteral bajo la supervisión de un médico y que está dirigido al tratamiento dietético específico de una enfermedad o trastorno en el cual las necesidades nutricionales, basadas en principios científicos reconocidos, se establecen mediante evaluación médica.

## Contenido en fenilalanina de algunos alimentos habituales

Alimento	Medida	Fenilalanina (mg)
Pavo, carne sin grasa	1 taza	1.662
Atún, al natural	1 taza	1.534
Judías en salsa de tomate	1 taza	726
Leche desnatada (2% grasa)	1 taza	393
Leche de soja	1 onza	46
Leche materna	1 onza	14
Brócoli (crudo)	3 cucharadas	28
Patata (asada)	2 cucharadas	14
Sandía	1/2 taza	12
Pomelo (fresco)	1/4 fruta	13
Cerveza	6 onzas	11
Postre de gelatina	1/2 taza	36

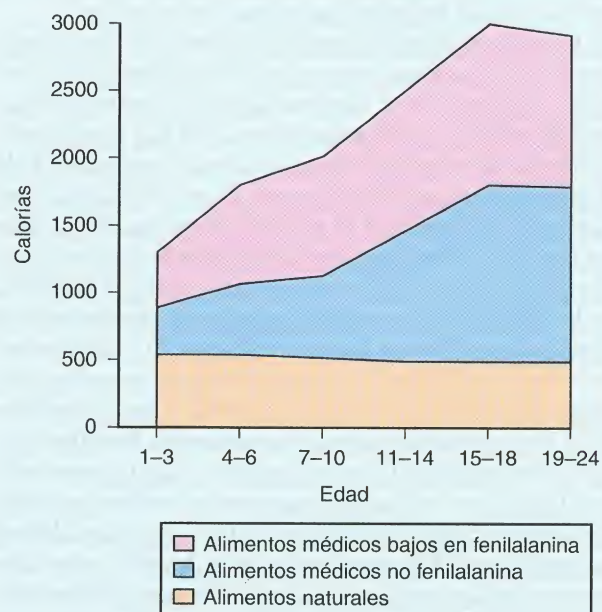
A medida que el niño con PKU crece, se introducen sustitutos de alimentos bajos en proteína para complementar la leche (p. ej., panes bajos en proteína y pasta). Para ponerlo en perspectiva, consideremos que un niño de 10 años de edad con PKU podría ingerir entre 300 y 500 mg de fenilalanina al día. Así, tres o cuatro rebanadas de pan normal satisfarían las necesidades nutricionales del niño y llegarían al límite de fenilalanina alimentaria debido al contenido relativamente alto de proteína de los cereales. Los alimentos bajos en proteína hacen que la alimentación sea más sustancial y variada. De hecho, siete rebanadas de pan bajo en proteína contienen la fenilalanina equivalente a una rebanada de pan normal. Sin embargo, muchos de estos alimentos tienen un olor, gusto, textura o aspecto muy distintos de los alimentos con cantidades normales de proteína.

La ingestión de muchas frutas, grasas y carbohidratos está menos limitada (v. tabla de abajo). Sin embargo, la fenilalanina está inesperadamente presente en muchos artículos alimentarios (p. ej., gelatina, cerveza). En realidad, la FDA exige a los fabricantes que etiqueten los productos que contienen aspartamo (un edulcorante artificial habitual que contiene fenilalanina) con una advertencia para las personas con PKU.

En ocasiones, los adolescentes con PKU tienen problemas para socializarse con sus compañeros porque sus restricciones alimentarias limitan sus opciones en restaurantes, eventos deportivos y fiestas. Los adultos con PKU deben consumir más alimentos médicos que durante la infancia debido a su tamaño y necesidades de proteínas. Las mujeres con PKU deben seguir una dieta baja en fenilalanina muy estricta durante el embarazo porque la hiperfenilalaninemia es un teratógeno conocido (v. texto).

Los errores congénitos del metabolismo son enfermedades crónicas que a menudo se tratan modificando de manera sustancial la alimentación. Esto puede exigir cambios considerables en el estilo de vida, que provocan problemas económicos y emocionales de los cuales deben ser conscientes los profesionales sanitarios.

FUENTES CALÓRICAS PKU



Fuentes de calorías de las personas con fenilcetonuria (PKU) en diferentes edades. La cantidad de alimentos médicos no proteínicos y bajos en proteínas ingeridos aumenta con la edad, a medida que lo hace la necesidad de energía y proteína.

(Por cortesía de Kathleen Huntington y Diane Waggoner, Oregon Health and Science University.)



La hiperfenilalaninemia en una mujer embarazada provoca concentraciones elevadas de fenilalanina en el feto. Esto puede causar crecimiento insuficiente, anomalías congénitas, microcefalia y retraso mental en el feto (independientemente de su genotipo). Así, es importante que las mujeres con PKU reciban un asesoramiento adecuado durante el embarazo. Óptimamente, deben mantener una dieta baja en fenilalanina en la concepción y durante todo el embarazo.

**Las hiperfenilalaninemias son los defectos más frecuentes del metabolismo de los aminoácidos. La PKU clásica está causada por mutaciones del gen que codifica la fenilalanina hidroxilasa. Las hiperfenilalaninemias se tratan restringiendo la ingestión alimentaria de alimentos con fenilalanina.**

### Tirosina

La tirosina, un aminoácido, constituye el punto de partida de las vías sintéticas que llevan a las catecolaminas, las hormonas tiroideas y los pigmentos de melanina, y está incorporada en muchas proteínas. Las concentraciones elevadas de tirosina sérica pueden ser adquiridas (p. ej., disfunción hepatocelular grave) o tener su origen en un error congénito del catabolismo, que hay de varios tipos. La tirosinemia hereditaria de tipo 1 es el defecto metabólico más frecuente y está causado por una deficiencia de fumarilacetoacetato hidrolasa (FAH), que cataliza la última fase del catabolismo de la tirosina (v. fig. 7-1). Se cree que la acumulación del sustrato de la FAH, el fumarilacetoacetato, y su precursor, el maleilacetoacetato, es mutágena y tóxica para el hígado. En consecuencia, la tirosinemia hereditaria de tipo 1 se caracteriza por disfunción de los túbulos renales, episodios agudos de neuropatía periférica, enfermedad hepática progresiva que desemboca en cirrosis y riesgo elevado de desarrollar cáncer hepático (carcinoma hepatocelular).

El tratamiento de la tirosinemia hereditaria de tipo 1 incluye asistencia de soporte, restricción de la fenilalanina y la tirosina en la alimentación y administración de 2-(nitro-4-trifluoro-metilbenzoi)-1,3-ciclohexanodiona (NTBC) o nitisinona, un inhibidor de una enzima situada secuencialmente arriba de la FAH (4-hidroxifenilpiruvato dioxigenasa). El uso de NTBC, combinado con una dieta baja en tirosina, ha producido mejoras notables en los niños con tirosinemia hereditaria de tipo 1. Todavía no están claros los efectos a largo plazo de la NTBC, pero los niños que han recibido tratamiento durante más de 15 años parecen obtener buenos resultados. El trasplante hepático puede ser curativo, pero normalmente se reserva para las personas que no responden a la NTBC o que desarrollan cáncer. En un modelo murino de tirosinemia hereditaria de tipo 1, se ha empleado la terapia génica (v. cap. 13) para reemplazar el hígado con células que muestran una expresión estable a largo plazo de FAH (hepatocitos FAH<sup>+</sup>). Dado que algunos hepatocitos con FAH permanecen en el hígado, no se sabe con seguridad si se reduce el riesgo de carcinoma hepatocelular. La terapia génica para la tirosinemia hereditaria de tipo 1 en humanos podría reemplazar algún día el tratamiento dietético y farmacológico de por vida.

El gen que codifica la FAH se ha clonado y se han identificado mutaciones en muchas familias. Una mutación del sitio

de empalme es bastante habitual en los franco-canadienses y probablemente su elevada frecuencia se debe al efecto fundador (v. cap. 3). Esta mutación provoca una delección dentro del marco de un exón, que elimina una serie de aminoácidos críticamente importantes de la FAH. También se han observado mutaciones de sentido erróneo y finalizadoras de FAH en personas con tirosinemia hereditaria de tipo 1.

La tirosinemia de tipo 2 (tirosinemia oculocutánea) está causada por una deficiencia de tirosina aminotransferasa. Se caracteriza por erosiones de la córnea, engrosamiento de la piel de las palmas y las plantas y retraso mental variable. La tirosinemia de tipo 3 está asociada a una actividad reducida de la 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenasa y disfunción neurológica. Sólo se han hallado unas cuantas personas afectadas.

**La deficiencia de FAH causa tirosinemia hereditaria de tipo 1. La acumulación de los sustratos de FAH provoca disfunción neurológica, renal y hepática. Aunque el trasplante de hígado ha sido la piedra angular del tratamiento de la tirosinemia hereditaria de tipo 1, el uso de fármacos que bloquean la producción de FAH ha resultado eficaz.**

### Aminoácidos de cadena ramificada

Aproximadamente el 40% de los aminoácidos preformados que necesitan los mamíferos son aminoácidos de cadena ramificada como la valina, la leucina y la isoleucina. Los aminoácidos de cadena ramificada pueden emplearse como fuente de energía a través de una vía oxidativa que utiliza un cetoácido  $\alpha$  como intermediario. La descarboxilación de los cetoácidos  $\alpha$  está mediada por un complejo enzimático multimérico denominado deshidrogenasa de cetoácidos  $\alpha$  de cadena ramificada. El complejo cetoácidos  $\alpha$  de cadena ramificada consta de al menos cuatro componentes catalíticos y dos enzimas reguladoras que están codificadas por seis genes. Una deficiencia de cualquiera de estos seis componentes produce un trastorno denominado enfermedad de la orina en jarabe de arce (maple syrup urine disease), llamado así porque la orina de las personas afectadas tiene un olor que recuerda al jarabe de arce.

La prevalencia de la enfermedad del jarabe de arce en la población general es baja, pero es una enfermedad relativamente común en la comunidad menonita de Lancaster County (Pensilvania, Estados Unidos), donde aproximadamente 1 de cada 7 personas es un portador heterocigótico. Todos estos portadores tienen la misma mutación causante de enfermedad de  $E_1\alpha$ , uno de los loci que codifican un componente catalítico de cetoácidos  $\alpha$  de cadena ramificada, y todos son descendientes de una pareja que emigró de Europa en el siglo XVIII. Se trata de un nuevo ejemplo del efecto fundador en una población pequeña relativamente aislada (v. cap. 3).

Los pacientes con enfermedad del jarabe de arce no tratada acumulan aminoácidos de cadena ramificada y sus cetoácidos asociados, que provoca neurodegeneración progresiva y muerte en los primeros meses de vida. El tratamiento consiste en la restricción de los aminoácidos de cadena ramificada alimentarios al mínimo necesario para el crecimiento normal. A pesar del tratamiento, el deterioro episódico es frecuente y requiere tratamiento de soporte durante las crisis. Dado que el



aumento de la actividad de cetoácidos  $\alpha$  de cadena ramificada en sólo unos puntos porcentuales puede alterar la evolución de la enfermedad de manera sustancial, en estos pacientes se utiliza un tratamiento con tiamina, un cofactor de cetoácidos  $\alpha$  de cadena ramificada. La terapia génica también se está investigando para la enfermedad del jarabe de arce.

**La enfermedad de la orina en jarabe de arce está causada por defectos de la deshidrogenasa de cetoácidos  $\alpha$  de cadena ramificada. La acumulación de aminoácidos de cadena ramificada provoca neurodegeneración progresiva y muerte. El tratamiento consiste en restringir la ingestión de aminoácidos de cadena ramificada en la alimentación hasta el mínimo.**

La detección precoz de los defectos de los aminoácidos, junto con una intervención inmediata, puede evitar el deterioro físico grave y la muerte. Los aumentos moderados de la actividad enzimática pueden alterar de manera espectacular la evolución de algunas aminoacidopatías, lo que las convierte en buenas candidatas para la terapia génica de células somáticas.

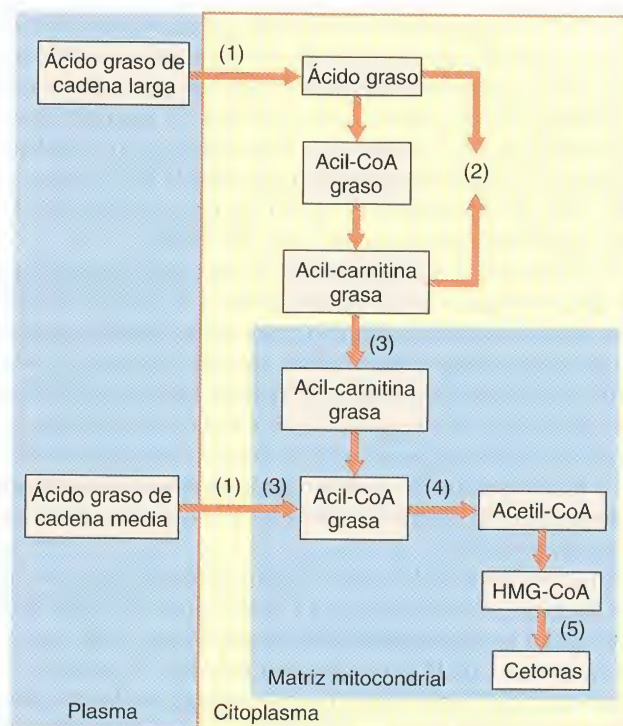
### Metabolismo de los lípidos

Los lípidos (griego, *lipos*, «grasa») forman un grupo heterogéneo de biomoléculas insolubles en agua y muy solubles en disolventes orgánicos (p. ej., el cloroformo). Constituyen la columna vertebral de los fosfolípidos y los esfingolípidos, que son componentes de todas las membranas biológicas. Además, los lípidos como el colesterol son elementos constitutivos de las hormonas esteroideas; actúan como mensajeros intracelulares y sirven de sustrato energético. Las concentraciones elevadas de lípidos séricos (hiperlipidemia) son frecuentes y se deben a defectos de los mecanismos de transporte lipídico. Los errores en el metabolismo de los ácidos grasos (cadenas de hidrocarburo como un grupo carboxilato terminal) son mucho menos frecuentes. Sin embargo, la caracterización de las hiperlipidemias (v. cap. 12), los errores del metabolismo de los ácidos grasos y los defectos de la producción de colesterol ha sido un método eficaz para comprender la base bioquímica del catabolismo de los lípidos.

Durante el ayuno y el ejercicio aeróbico prolongado, los ácidos grasos del tejido adiposo se movilizan y se convierten en un sustrato importante para la producción de energía en el hígado, el músculo esquelético y el músculo cardíaco. Las fases principales de esta vía incluyen la captación y activación celular de ácidos grasos, el transporte a través de las membranas mitocondriales externa e interna y la introducción en la espiral de oxidación  $\beta$  en la matriz mitocondrial (fig. 7-4). Se han descrito defectos en cada una de estas etapas en humanos, aunque los más frecuentes son los de la oxidación de los ácidos grasos.

### Ácidos grasos

El error congénito más frecuente del metabolismo de los ácidos grasos tiene su origen en una deficiencia de la acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD). La deficiencia de MCAD se caracteriza por hipoglucemia episódica, que con frecuencia está provocada por el ayuno (v. comentario clínico 7-1). Habitualmente, un niño con deficiencia de MCAD



**FIGURA 7-4**

Resumen del metabolismo de los ácidos grasos: 1, Entrada del ácido graso en una célula; 2, activación y transesterificación; 3, captación mitocondrial; 4, oxidación vía oxidación  $\beta$ ; 5, formación de cuerpos cetónicos. Obsérvese que los ácidos grasos de cadena media pueden atravesar la membrana mitocondrial sin transporte mediado por carnitina. CoA, coenzima A.

acude a la consulta con vómitos y letargo tras un período de menor ingestión oral debido a enfermedad menor (p. ej., enfermedad respiratoria alta, gastroenteritis). El ayuno provoca la acumulación de intermediarios de los ácidos grasos, producción de cetonas en cantidades insuficientes para satisfacer las demandas tisulares y agotamiento de las existencias de glucosa. Los efectos indirectos y directos de los intermediarios de los ácidos grasos en el sistema nervioso central provocan edema cerebral y encefalopatía. A menudo lo siguiente es el fallecimiento del paciente, a menos que se administre de inmediato una fuente de energía utilizable como la glucosa. Entre estos episodios, las exploraciones de los niños con deficiencia de MCAD suelen ser normales. El tratamiento consiste en la evitación del ayuno, asegurando una fuente suficiente de calorías y ofreciendo asistencia de soporte durante los períodos de estrés nutricional.

Hasta la fecha, la mayoría de los pacientes con MCAD observados son oriundos del noroeste europeo y la mayoría tienen una mutación de sentido erróneo de A por G que produce la sustitución de lisina por glutamato. Se han identificado otras mutaciones de sustitución, inserción y delección, pero son mucho menos frecuentes. La caracterización molecular de la MCAD ha permitido utilizar las pruebas directas de DNA como instrumento diagnóstico fiable y económico. Además, dado que la deficiencia de MCAD cumple los criterios establecidos para el cribado neonatal (v. cap. 13), esta prueba se ha añadido a algunos programas de cribado neonatal existentes en Estados Unidos y otros lugares.



Los ácidos grasos acil-CoA de cadena larga se metabolizan en una secuencia de etapas catalizadas por diversas enzimas diferentes. La primera etapa está controlada por la acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCAD). El segundo paso está catalizado por enzimas que forman parte de un complejo enzimático denominado proteína trifuncional (TFP) mitocondrial. Una de las enzimas de la TFP es una L-3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHAD).

La deficiencia de LCHAD es uno de los trastornos más graves de la oxidación de los ácidos grasos. Los primeros casos observados se manifestaron con enfermedad hepática grave que iba desde insuficiencia hepática neonatal fulminante hasta destrucción progresiva crónica del hígado. En los diez últimos años, el fenotipo se ha expandido para incluir miocardiopatía, miopatía esquelética, enfermedad retiniana, neuropatía periférica y muerte súbita. Sus características clínicas y bioquímicas la diferencian claramente de otros trastornos de la oxidación de los ácidos grasos.

En la última década, varias mujeres embarazadas con un feto afectado por deficiencia de LCHAD han desarrollado una enfermedad hepática grave denominada hígado graso agudo del embarazo (AFLP, del inglés *acute fatty liver of pregnancy*) y síndrome HELLP (del inglés *hemolysis, elevated liver function tests, low platelets* [hemólisis, pruebas de función hepática elevada, plaquetas bajas]). Se ha planteado la hipótesis de que la incapacidad del feto de metabolizar los ácidos grasos libres provoca la acumulación de metabolitos anormales de los ácidos grasos en el hígado materno y la placenta. La acumulación en el hígado podría causar las anomalías observadas en las mujeres con AFLP y HELLP. La acumulación en la placenta podría causar el retraso del crecimiento intrauterino y aumentar la probabilidad de parto prematuro, ambos frecuentes en los niños con deficiencia de LCHAD.

### Colesterol

Las concentraciones elevadas de colesterol plasmático se han asociado a varios trastornos, entre los que destaca sobre todo la enfermedad cardíaca aterosclerótica. Se ha demostrado que unas concentraciones de colesterol sustancialmente reducidas pueden tener efectos adversos en el crecimiento y el desarrollo. La etapa final de la biosíntesis del colesterol está catalizada por la enzima  $\Delta 7$ -esterol reductasa (DHCR7). Durante años se ha observado que las personas con un trastorno autosómico recesivo denominado síndrome de Smith-Lemli-Opitz (SLO) presentan valores bajos de colesterol y valores elevados de 7-desidrocolesterol (un precursor de DHCR7). El síndrome de SLO se caracteriza por diversas anomalías congénitas del cerebro, el corazón, los genitales y las manos (fig. 7-5). En este sentido, está fuera de lo común, porque la mayoría de los errores congénitos del metabolismo no causan malformaciones congénitas.

En 1998 se descubrió que el síndrome de SLO estaba causado por mutaciones del gen *DHCR7* y hasta la fecha se han encontrado más de 100 mutaciones diferentes en el mismo. La mayoría son mutaciones de sentido erróneo que provocan sustituciones de un residuo altamente conservado de la proteína. Los cribados poblacionales de los alelos mutados de *DHCR7* indican que la frecuencia de los portadores en la población de ascendencia europea se sitúa entre el 3 y el 4%. Esta frecuencia elevada permite suponer que la incidencia del síndrome de SLO



**FIGURA 7-5**

Niño con síndrome de Smith-Lemli-Opitz. Obsérvese la raíz nasal ancha, la punta nasal apuntada y los pliegues epicánticos internos que son característicos de este trastorno.

(De Jones K. *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*. 6.ª ed. Filadelfia: Saunders; 2006. p. 116.)

debería ser mucho mayor de lo que se observa habitualmente. Una explicación es que algunos embarazos con fetos afectados acaban en aborto o que el síndrome de SLO está indetectado en algunos pacientes con afectación leve. El aporte complementario de colesterol en los niños con síndrome de SLO puede aliviar los problemas de crecimiento y alimentación, aunque su efecto en el desarrollo cognitivo no está tan claro.

**La forma de presentación de los niños con defectos del metabolismo lipídico varía entre el deterioro lento y la muerte súbita. La deficiencia de MCAD es el más frecuente de estos trastornos. La mayoría de las personas afectadas pueden ser diagnosticadas mediante el análisis bioquímico de una gota de sangre seca en el nacimiento.**

### Hormonas esteroideas

El colesterol es el precursor de varias clases importantes de hormonas esteroideas, incluyendo los glucocorticoides (p. ej., cortisol), los mineralocorticoides (p. ej., aldosterona), los andrógenos (p. ej., testosterona) y los estrógenos (fig. 7-6). Normalmente, las acciones de estas hormonas esteroideas están medidas por su unión a un receptor intracelular, y estos complejos de receptor-ligando ejercen múltiples efectos en una amplia gama de procesos fisiológicos. Los defectos de la síntesis de las hormonas esteroideas o sus receptores pueden provocar una gran variedad de anomalías.

La hiperplasia suprarrenal congénita (CAH, del inglés *congenital adrenal hyperplasia*) consiste en un grupo de trastornos autosómicos recesivos genéticamente heterogéneos de la biosíntesis del cortisol. Aproximadamente el 95% de los casos de CAH están causados por mutaciones de *CYP21A2*, el gen que codifica la 21-hidroxilasa, y se caracterizan por deficiencia de



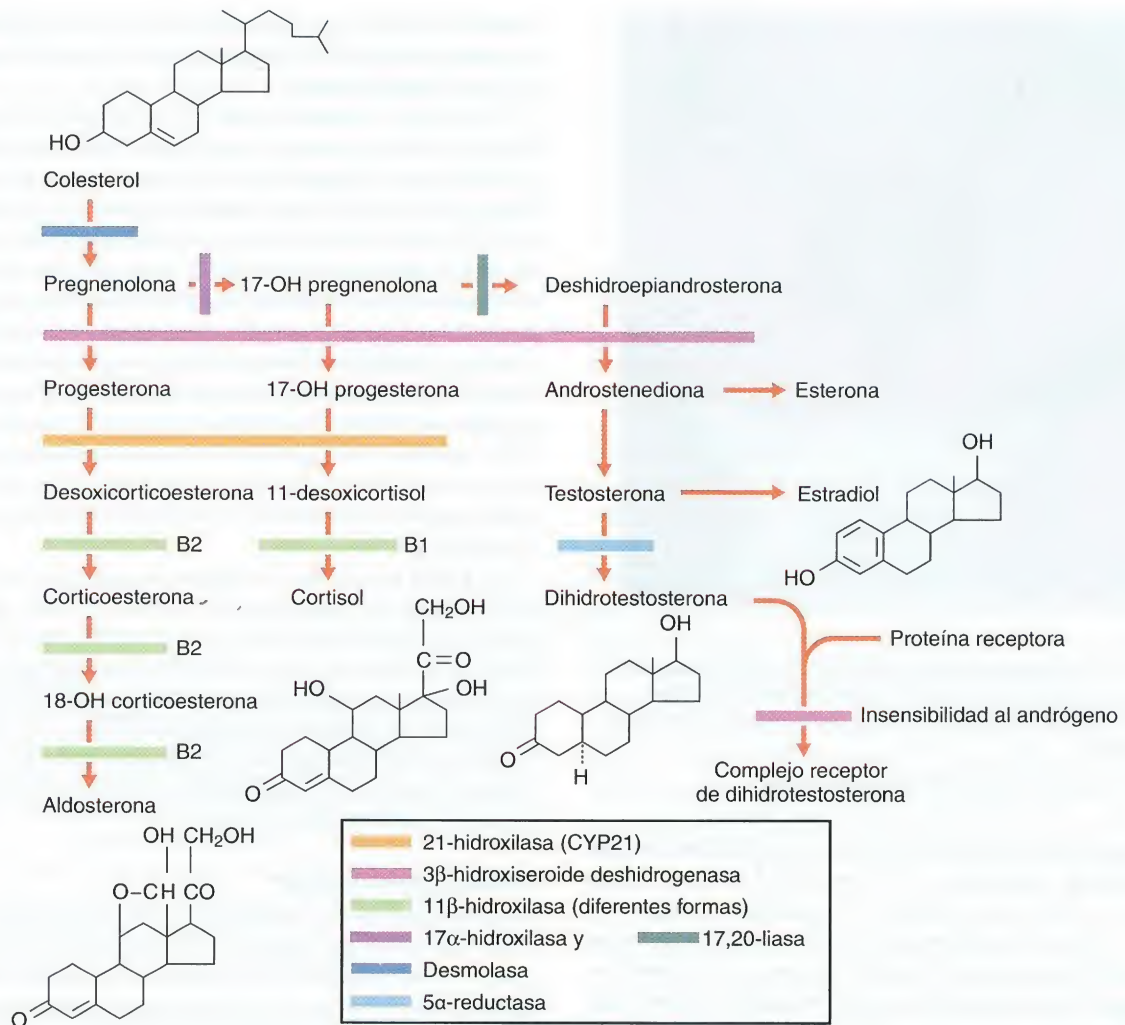


FIGURA 7-6

Resumen de la síntesis de los esteroides. Se indican las enzimas que intervienen en la producción de cortisol, aldosterona y testosterona.

(Modificado de Turnpenny P. Emery's Elements of Medical Genetics. 13.ª ed. Filadelfia: Churchill Livingstone; 2007.)

cortisol, deficiencia variable de aldosterona y exceso de andrógenos. La incidencia total de la deficiencia de 21-hidroxilasa se sitúa en torno a 1 por cada 15.000 personas; por tanto, la frecuencia de los portadores es de aproximadamente 1 por cada 60 personas. No obstante, la incidencia de la CAH varía considerablemente entre los distintos grupo étnicos. Por ejemplo, en los yupic de Alaska es de 1 por cada 280 individuos.

La gravedad clínica de la CAH varía ampliamente y depende del grado de actividad residual de la 21-hidroxilasa. La forma grave o clásica está tipificada por la sobreproducción de precursores de cortisol y, por tanto, por un exceso de andrógenos suprarrenales. Además, la deficiencia de aldosterona provoca pérdida de sal. En las formas más leves se produce cortisol suficiente, pero sigue habiendo una sobreproducción de andrógenos. Normalmente las niñas con CAH tienen genitales ambiguos (fig. 7-7) en el nacimiento debido a la exposición a concentraciones elevadas de andrógenos en el útero, y la CAH es la causa más frecuente de genitales ambiguos en los niños 46,XX. Los niños con CAH tienen genitales normales en el nacimiento, por lo que la edad del diagnóstico depende de la gravedad de la deficiencia de aldosterona. La mayoría

presentan la forma con pérdida de sal de la CAH y entre los 7 y los 14 días de edad suelen sufrir una crisis suprarrenal que se manifiesta como pérdida de peso, letargo, deshidratación, hiponatremia (concentración reducida de  $\text{Na}^+$  en plasma) e hiperpotasemia (concentración elevada de  $\text{Na}^+$  en plasma). Si la CAH no se trata, la muerte se produce poco después. La crisis suprarrenal es menos frecuente en las niñas porque habitualmente los genitales ambiguos permiten un diagnóstico y una intervención tempranos.

Los niños que no presentan una forma con pérdida de sal de la CAH acuden a la consulta entre los 2 y los 4 años de edad con masculinización prematura. Las personas con CAH no clásica o leve no tienen deficiencia de cortisol, pero manifiestan síntomas al final de la niñez o en la etapa adulta debido a las concentraciones elevadas de andrógenos, entre los cuales se incluyen desarrollo puberal prematuro, hirsutismo (crecimiento de pelo elevado en las mujeres y las regiones donde el pelo suele ser fino), amenorrea u oligomenorrea, ovarios poliquísticos o acné.

El tratamiento de la CAH consiste en reposición de cortisol, inhibición de la secreción de andrógeno suprarrenal y



**FIGURA 7-7**

Niña 46,XX con hiperplasia suprarrenal congénita. Los genitales externos están masculinizados, con plegamiento y fusión parcial de los pliegues labiales. No había gónadas palpables y el útero y los ovarios se visualizaron mediante ecografía.

(Por cortesía de Melissa Parisi, University of Washington.)

administración de mineralocorticoides para devolver las concentraciones de electrolitos a la normalidad. El tratamiento quirúrgico de los niños nacidos con genitales ambiguos es complejo y un tanto controvertido, pero la mayoría de las niñas con CAH se reconocen como mujeres, y lo habitual es una operación de feminización durante el primer año de vida. En los embarazos en los cuales el feto está en riesgo de CAH clásica, se administran corticoides a la madre para suprimir la sobreproducción fetal de andrógenos y reducir la incidencia de genitales ambiguos en las niñas afectadas.

CYP21A2 está situado en el cromosoma 6p21 dentro del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC, del inglés *major histocompatibility complex*; v. cap. 9). Alrededor del 90% de los alelos mutantes de CYP21A2 están causados por una conversión génica\* en la cual unas mutaciones perjudiciales se transfieren a CYP1A2. Estas mutaciones dan lugar a un producto proteico que carece de la actividad normal de la 21-hidroxilasa.

**La hiperplasia suprarrenal congénita es un defecto relativamente frecuente de la síntesis de cortisol que provoca masculinización de los genitales en las niñas y masculinización prematura en los niños. Normalmente está causado por una actividad reducida de la 21-hidroxilasa.**

### Receptores de las hormonas esteroideas

Los defectos de la mayoría de los receptores de hormonas esteroideas son infrecuentes. Por ejemplo, se han observado defectos del receptor de estrógeno en un pequeño número de personas en las cuales la ausencia de cierre epifisario provoca

estatura elevada. Las mutaciones del gen que codifica el receptor glucocorticoide pueden producir resistencia hereditaria a las acciones del cortisol.

En cambio, las mutaciones del gen ligado al cromosoma X que codifica el receptor andrógeno (RA) son relativamente frecuentes. Normalmente, estas mutaciones provocan síndromes de insensibilidad completa o parcial a los andrógenos (CAIS o PAIS) en las personas 46,XY. Anteriormente, la CAIS se denominaba «síndrome de la feminización testicular» y se caracteriza por genitales externos femeninos típicos en el nacimiento, estructuras müllerianas ausentes o rudimentarias (esto es, trompas de Falopio, útero y cuello uterino), cúpula vaginal corta, testículos inguinales o labiales y características sexuales secundarias reducidas o ausentes. Las personas con PAIS pueden tener genitales externos ambiguos, diferentes posiciones de los testículos y características sexuales secundarias ausentes o presentes. Casi todas las personas afectadas son infértiles.

La CAIS y la PAIS se transmiten siguiendo un patrón recesivo ligado al cromosoma X. Más del 95% de las personas con CAIS tienen mutaciones en el gen *AR* y, hasta la fecha, se han encontrado centenares de mutaciones distintas. Se prevé que la mayoría de estas mutaciones deterioren la unión del andrógeno o del receptor andrógeno al DNA. La expansión de un tracto de poliglutamina en el receptor andrógeno causa un trastorno genético completamente diferente llamado atrofia muscular espinal bulbar (v. cap. 5).

### Enzimas peroxisómicas

Los peroxisomas son orgánulos que contienen más de 50 enzimas que catalizan funciones metabólicas de síntesis y degradación relacionadas especialmente con metabolismo de los lípidos. Normalmente, las alteraciones de los peroxisomas se dividen en dos grupos: trastornos de la biogénesis de los peroxisomas (PBD) y deficiencias enzimáticas peroxisómicas.

El grupo de los PBD comprende cuatro trastornos: el síndrome de Zellweger, la adrenoleucodistrofia neonatal, la enfermedad de Refsum infantil y la condrodistrofia punteada rizomélica de tipo 1. El síndrome de Zellweger es el más grave de estos trastornos y se manifiesta en los recién nacidos en forma de hipotonía, enfermedad progresiva de la sustancia blanca del cerebro, una apariencia facial distintiva y, por regla general, fallecimiento en el período de lactancia. Los niños con adrenoleucodistrofia neonatal presentan síntomas similares pero menos graves, además de convulsiones. La enfermedad de Refsum infantil es menos grave que el síndrome de Zellweger y la adrenoleucodistrofia neonatal, pero los niños afectados experimentan retraso del desarrollo, discapacidades del aprendizaje, pérdida auditiva y deterioro visual.

Los PBD están causados por mutaciones de los genes que codifican las peroxinas. Estas proteínas son necesarias tanto para la biogénesis del peroxisoma como para la importación de proteínas de la matriz y la membrana peroxisómicas. Hasta la fecha, se han descubierto mutaciones en más de una decena de genes codificadores de la peroxina diferentes, y en muchos de ellos las mutaciones pueden causar síndrome de Zellweger, adrenoleucodistrofia neonatal o enfermedad de Refsum infantil.

Por el momento se han descrito casi una decena de deficiencias enzimáticas peroxisómicas, y las personas con estos defectos enzimáticos tienen características clínicas muy

\*La conversión génica es un proceso en el cual se combinan dos segmentos diferentes de DNA de tal manera que uno de ellos se modifica y pasa a ser idéntico al otro.



diferentes según la función peroxisómica que está alterada primariamente. Una de las más comunes es la adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X (ALD), que implica una oxidación  $\beta$  defectuosa de los ácidos grasos de cadenas muy largas. La ALD se subdivide en varios trastornos en función de la edad de inicio, entre otras cosas. Los más frecuentes son la ALD cerebral infantil y adrenomieloneuropatía (AMN). Normalmente, la ALD cerebral infantil se manifiesta entre los 3 y los 10 años de edad con deterioro cognitivo y conductual progresivo que provoca una discapacidad profunda. La AMN causa síntomas neurológicos similares pero menos graves, con una edad de inicio muy posterior y una menor velocidad de progresión. A diferencia de muchos trastornos recesivos ligados al cromosoma X, entre el 40 y el 50% de las mujeres heterocigóticas para la ALD desarrollan síntomas similares a la AMN.

**Los defectos peroxisómicos causan una amplia variedad de problemas neurológicos en niños y adultos. Pueden ser entre relativamente leves y de progresión lenta y graves y potencialmente mortales.**

### Vías degradativas

La mayoría de las biomoléculas son dinámicas y se reciclan continuamente como parte del estado metabólico normal de la célula. Las moléculas existentes se degradan a sus componentes para producir sustratos destinados a construir nuevas moléculas. Los productos secundarios de la producción de energía, las conversiones de sustrato y el anabolismo también deben ser procesados y eliminados. Los errores de estas vías degradativas provocan la acumulación de metabolitos que de lo contrario se habrían reciclado o eliminado.

### Trastornos del almacenamiento lisosómico

Los trastornos del almacenamiento lisosómico constituyen los errores congénitos prototípicos del metabolismo: la enfermedad se debe a la acumulación de sustrato. Las enzimas situa-

das en el interior de los lisosomas catalizan la degradación escalonada de los esfingolípidos, los glucosaminoglucanos (mucopolisacáridos), las glucoproteínas y los glucolípidos. La acumulación (almacenamiento) de las moléculas no degradadas causa disfunción celular, tisular y orgánica. La mayor parte de los trastornos lisosómicos tienen su origen en deficiencias enzimáticas, aunque algunos se deben a la incapacidad de activar una enzima o transportar una enzima al compartimento subcelular donde puede funcionar correctamente. Muchos de los trastornos del almacenamiento lisosómico se dan con una prevalencia inusualmente elevada en diversas poblaciones étnicas como consecuencia del efecto fundador, la deriva genética y, posiblemente, la selección natural (v. cap. 3).

### Mucopolisacaridosis

Las mucopolisacaridosis (MPS) son un grupo heterogéneo de afecciones causadas por una capacidad reducida de degradar uno o más glucosaminoglucanos (p. ej., sulfato de dermatán, sulfato de heparán, sulfato de queratán, sulfato de condroitina). Estos glucosaminoglucanos son productos de degradación de proteoglucanos presentes en la matriz extracelular. Diez deficiencias enzimáticas diferentes causan seis MPS distintas, muchos de los cuales tienen características clínicas en común (tabla 7-3), pero que pueden distinguirse entre sí mediante análisis clínicos, bioquímicos y moleculares. Se dispone de análisis que miden la actividad enzimática en los fibroblastos, los leucocitos o el suero para cada MPS, y es posible realizar pruebas prenatales tras amniocentesis o muestreo de vellosidades coriónicas (v. cap. 13). A excepción del síndrome de Hunter, recesivo ligado al cromosoma X, todas las MPS siguen un patrón de herencia autosómica recesiva.

Todos los trastornos de las MPS se caracterizan por deterioro multiorgánico crónico y progresivo, que causa disfunción auditiva, visual, articular y cardiovascular (fig. 7-8). Los síndromes de Hurler, de Hunter grave y de Sanfilippo se caracterizan por retraso mental y en otros trastornos de las MPS se observa una cognición normal.

**TABLA 7-3**  
**Mucopolisacaridosis\***

Nombre	Enzima mutante	Cuadro clínico
Hurler-Scheie	$\alpha$ -L-Iduronidasa	Rostro tosco, hepatoesplenomegalia, opacidad de la córnea, disostosis múltiple <sup>†</sup> , retraso mental
Hunter	Iduronato sulfatasa	Rostro tosco, hepatoesplenomegalia, disostosis múltiple, retraso mental, problemas conductuales
Sanfilippo A	Heparán-N-sulfamidasa	Problemas conductuales, disostosis múltiple, retraso mental
Sanfilippo B	$\alpha$ -N-Acetilglucosaminidasa	Problemas conductuales, disostosis múltiple, retraso mental
Sanfilippo C	Acetil-CoA: $\alpha$ -glucosaminida N-acetiltransferasa	Problemas conductuales, disostosis múltiple, retraso mental
Sanfilippo D	N-Acetilglucosamina-6-sulfatasa	Problemas conductuales, disostosis múltiple, retraso mental
Morquio A	N-Acetilglucosamina-6-sulfatasa	Estatura baja, displasia ósea, pérdida auditiva
Morquio B	Galactosidasa $\beta$	Estatura baja, displasia ósea, pérdida auditiva
Maroteaux-Lamy	Aril sulfatasa B	Estatura baja, opacidad de la córnea, cardiopatía valvular, disostosis múltiple
Sly	Glucuronidasa $\beta$	Rostro tosco, hepatoesplenomegalia, opacidad de la córnea, disostosis múltiple

\*El síndrome de Hunter es un trastorno recesivo ligado al cromosoma X; las MPS restantes son autosómicas recesivas.

<sup>†</sup>La disostosis múltiple consiste en una configuración característica de alteraciones óseas, incluyendo cráneo grueso, engrosamiento anterior de las costillas, anomalías vertebrales y huesos largos cortos y gruesos.



**FIGURA 7-8**

**A**, Niño con mutación en  $\alpha$ -L-iduronidasa, que causa síndrome de Hurler. Obsérvense los rasgos faciales toscos, la postura agachada, los dedos gruesos y el abdomen protuberante. **B**, Ratones transgénicos con alteración dirigida de la  $\alpha$ -L-iduronidasa. La aspereza progresiva del rostro es evidente cuando los ratones de 8 semanas (izquierda) crecen para convertirse en ratones de 52 semanas (derecha).

(Por cortesía del Dr. Lorne Clarke, University of British Columbia.)

La deficiencia de iduronidasa (MPS I) es el trastorno de las MPS prototípico. Produce un espectro de fenotipos que tradicionalmente se han delimitado en tres grupos —síndromes de Hurler, Hurler-Scheie y Scheie— y que se manifiestan con enfermedad grave, moderada y leve, respectivamente. Los trastornos de las MPS I no pueden distinguirse unos de otros midiendo la actividad enzimática; por tanto, normalmente el fenotipo de MPS I se asigna en función de criterios clínicos. Se ha clonado el gen de la iduronidasa y con el tiempo las correlaciones genotipo-fenotipo pueden llevar a una clasificación más temprana y exacta.

El síndrome de Hunter (MPS II) está causado por una deficiencia de iduronato sulfatasa. Se clasifica en fenotipos leve y grave en función de la valoración clínica. El inicio de la enfermedad suele producirse entre los 2 y los 4 años de edad. Los niños afectados desarrollan rasgos faciales toscos, estatura baja, deformidades esqueléticas, rigidez articular y retraso mental. El gen que codifica la iduronato sulfatasa está compuesto por nueve exones que ocupan 24 kb. El 20% de todas las mutaciones identificadas son deleciones grandes y la mayoría de las restantes son mutaciones de sentido erróneo y finalizadoras.

El tratamiento sintomático ha sido el tratamiento de referencia de la MPS durante muchos años. Más recientemente, se ha conseguido la restauración de la actividad enzimática

endógena mediante trasplante de médula ósea (TMO) o reposición enzimática con enzima recombinante. El TMO se ha convertido en la piedra angular del tratamiento de las personas con síndrome de Hurler y ha demostrado que mejora los rasgos faciales toscos, la obstrucción de las vías respiratorias altas y la enfermedad cardíaca. Además, parece mitigar el deterioro neurológico, aunque los resultados a largo plazo todavía están en investigación. El TMO no ha tenido tanto éxito en otras MPS. En general, el TMO también está asociado con una morbilidad sustancial. La reposición enzimática para el síndrome de Hurler fue aprobada por la U.S. Food and Drug Administration en 2003 y ha demostrado que mejora la hepatoesplenomegalia y la enfermedad respiratoria. Los estudios iniciales sobre la reposición enzimática en el síndrome de Hunter (MPS II) y el síndrome de Maroteaux-Lamy (MPS VI) son prometedores.

Los defectos de la degradación de los glucosaminoglucanos causan un grupo heterogéneo de trastornos denominados mucopolisacaridosis (MPS). Todas las MPS se caracterizan por deterioro multiorgánico progresivo, que causa disfunción auditiva, visual, articular y cardiovascular. Estos trastornos pueden distinguirse entre sí mediante estudios clínicos, bioquímicos y moleculares.



TABLA 7-4

## Trastornos del almacenamiento lisosómico\*

Nombre	Enzima mutante	Cuadro clínico
Tay-Sachs	Hexosaminidasa $\beta$ (isoenzima A)	Hipotonía, espasticidad, convulsiones, ceguera
Gaucher (tipo 1; no neuropático)	Glucosidasa $\beta$	Esplenomegalia, hepatomegalia, infiltración de la médula ósea, normalmente el cerebro no está afectado
Niemann-Pick, tipo 1A	Esfingomielinasa	Hepatomegalia, opacidades de la córnea, deterioro cerebral
Fabry	Galactosidasa $\alpha$	Parestesia de las manos y los pies, distrofia de la córnea, hipertensión, insuficiencia renal, miocardiopatía
G <sub>M1</sub> gangliosidosis (infantil)	Galactosidasa $\beta$	Organomegalia, disostosis múltiple <sup>†</sup> , insuficiencia cardíaca
Krabbe	Galactosidasa $\beta$	Hipertonicidad, ceguera, sordera, convulsiones, atrofia cerebral (específica de la galactosilceramida)
Leucodistrofia metacromática	Aril sulfatasa A	Ataxia, debilidad, ceguera, atrofia cerebral (tardía-infantil)
Sandhoff	Hexosaminidasa $\beta$ (total)	Atrofia óptica, espasticidad, convulsiones
Schindler	$\alpha$ -N-acetilgalactosaminidasa	Convulsiones, atrofia óptica, retraso
Deficiencia de sulfatasa múltiple	Aril sulfatasa A, B, C	Retraso, rasgos faciales toscos, debilidad, hepatoesplenomegalia, disostosis múltiple

\*De los trastornos del almacenamiento lisosómico incluidos en esta tabla, el síndrome de Fabry es recesivo ligado al cromosoma X y el resto son autosómicos recesivos.

<sup>†</sup>La disostosis múltiple consiste en una configuración característica de alteraciones óseas, incluyendo cráneo grueso, engrosamiento anterior de las costillas, anomalías vertebrales y huesos largos cortos y gruesos.

## Esfingolipidosis (enfermedades del almacenamiento de los lípidos)

Los defectos de la degradación de los esfingolípidos (esfingolipidosis) resultan en su acumulación gradual, lo cual lleva a una disfunción multiorgánica (tabla 7-4). La deficiencia de la enzima lisosómica glucosilceramidasa (también denominada glucocerebrosidasa o glucosidasa  $\beta$ ) causa la acumulación de glucosilceramida que provoca enfermedad de Gaucher. Este trastorno, que es la alteración metabólica por acumulación más frecuente en humanos, se caracteriza por visceromegalia (aumento del tamaño de los órganos viscerales), fallo multiorgánico y enfermedad esquelética debilitante. Tradicionalmente, la enfermedad de Gaucher se ha dividido en tres subtipos que pueden distinguirse por el cuadro clínico. El tipo 1 es el más común y no afecta al sistema nervioso central. El tipo 2 es el más grave y muchas veces provoca la muerte en los dos primeros años de vida. La enfermedad de Gaucher de tipo 3 es una forma intermedia entre las otras dos. En la práctica, los fenotipos clínicos se superponen y el espectro de la enfermedad de Gaucher es tan amplio que va desde la muerte uterina hasta las personas que siguen asintomáticas incluso en la vejez.

El grado de afectación de los órganos específicos en la enfermedad de Gaucher determina la evolución clínica de la persona. La esplenomegalia, la hepatomegalia y la enfermedad pulmonar son comunes a los tres tipos clínicos de la enfermedad. La esplenomegalia cursa con anemia, leucocitopenia y trombocitopenia y el infarto esplénico puede causar dolor abdominal. La hepatomegalia puede provocar disfunción hepática, pero la cirrosis y la insuficiencia hepática son infrecuentes.

La enfermedad de Gaucher está causada por más de 200 mutaciones diferentes de GBA, el gen que codifica la glucosilceramidasa. La frecuencia de los alelos que causan enfermedad de Gaucher de tipo 1 es especialmente elevada en los judíos

asquenazíes, en donde los cinco alelos más frecuentes representan el 97% de todas las mutaciones. Personas con el mismo genotipo pueden tener resultados clínicos muy distintos. No obstante, las personas con al menos un alelo N370S, uno de los alelos más frecuentes, no desarrollan enfermedad neurológica primaria y tienden a tener un resultado más leve en general.

Tradicionalmente, el tratamiento de las personas con enfermedad de Gaucher era en gran parte sintomático (p. ej., esplenectomía para el hipersplenismo, transfusiones de sangre para la anemia). La reposición enzimática puede revertir los síntomas provocados por la afectación del bazo y el hígado. Sin embargo, todavía no se ha determinado la eficacia de la reposición enzimática en el tratamiento de los síntomas neurológicos. Algunas personas con afectación grave, especialmente trastornos neurológicos crónicos, se benefician del TMO.

Las enzimas que funcionan en lisosomas son direccionadas y transportadas al espacio lisosómico a través de vías específicas. El direccionamiento está mediado por receptores que se unen a los marcadores de reconocimiento manosa-6-fosfato fijados a la enzima (esto es, una modificación postraducciona). La síntesis de estos marcadores de reconocimiento es deficiente en la enfermedad de las células I (mucopolisidosis II), así llamada porque se observó al microscopio óptico que el citoplasma de los fibroblastos de las personas afectadas contenía inclusiones. Estas inclusiones representan oligosacáridos, lípidos y glucosaminoglucanos parcialmente degradados. Como consecuencia de la deficiencia de marcador de reconocimiento, las enzimas lisosómicas recién sintetizadas se secretan en el espacio extracelular en lugar de ser direccionadas correctamente a los lisosomas. Las personas con enfermedad de las células I presentan rasgos faciales toscos, anomalías esqueléticas, hepatomegalia, opacidades de la córnea, retraso mental y muerte prematura. No hay un tratamiento específico para la enfermedad de las células I.



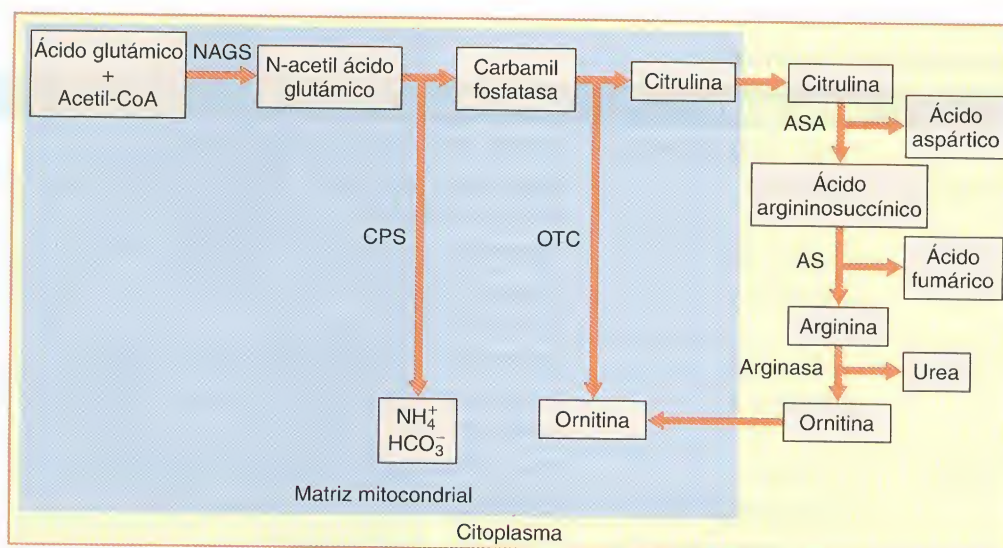


FIGURA 7-9

Diagrama esquemático del ciclo de la urea. AS, argininosuccinasa; ASA, ácido argininosuccínico sintetasa; CoA, coenzima A; CPS, carbamilo fosfato sintetasa; NAGS, *N*-acetilglutamato sintetasa; OTC, ornitina transcarbamilasa.

Muchas enzimas lisosómicas diferentes catalizan la degradación de los esfingolípidos, los glucosaminoglucanos, las glucoproteínas y los glucolípidos. Si no se trata, la deficiencia de una enzima lisosómica causa acumulación de sustrato, visceromegalia, disfunción orgánica y muerte prematura. Se han clonado los genes que codifican muchas de las enzimas lisosómicas y en algunos trastornos es eficaz el trasplante de médula ósea y la reposición enzimática.

### Trastornos del ciclo de la urea

El papel primario del ciclo de la urea consiste en prevenir la acumulación de desechos nitrogenosos incorporando el nitrógeno a la urea, que posteriormente es excretada por el riñón. Además, el ciclo de la urea es responsable de la síntesis *de novo* de la arginina. El ciclo de la urea consta de cinco reacciones bioquímicas principales (fig. 7-9); se han descrito defectos de cada uno de estos pasos en humanos.

Las deficiencias de carbamil fosfato sintetasa (CPS), ornitina transcarbamilasa (OTC), ácido argininosuccínico sintetasa (ASA) y argininosuccinasa (AS) provocan la acumulación de precursores de la urea como el amoníaco y la glutamina. En consecuencia, las formas de presentación de las personas con deficiencias de CPS, OTC, ASA y AS son similares, con letargo progresivo y coma, y muy parecidas a la forma de presentación del síndrome de Reye. Las personas afectadas manifiestan los síntomas en el período neonatal o en cualquier momento después, y se observa una amplia variabilidad interfamiliar en la gravedad. En cambio, la deficiencia de arginasa causa tetraplejía espástica progresiva y retraso mental. El diagnóstico diferencial de estos trastornos está basado en pruebas bioquímicas.

Cada uno de estos trastornos, excepto la deficiencia de OTC, se hereda siguiendo un patrón autosómico recesivo. Aunque la deficiencia de OTC es un trastorno recesivo ligado al cromosoma X, las mujeres pueden ser portadoras sintomáticas en función, en parte, de la proporción de hepatocitos en los cuales está inactivado el alelo normal. El objetivo del

tratamiento de cada trastorno es aportar calorías y proteína suficientes para el crecimiento y el desarrollo normales a la vez que se previene la hiperamonemia.

La deficiencia de OTC, un trastorno ligado al cromosoma X, es el más prevalente de los trastornos del ciclo de la urea, y por este motivo ha sido objeto de un intenso estudio. Se han descrito diversas delecciones exónicas y mutaciones de sentido erróneo y se han observado mutaciones que afectan al procesamiento del RNA.

El ciclo de la urea consta de cinco reacciones bioquímicas principales que convierten los productos de desecho nitrogenosos en urea, que posteriormente es excretada por el riñón. Si no se tratan, los defectos enzimáticos de esta vía provocan acumulación de precursores de la urea, deterioro neurológico progresivo y muerte. Se han clonado los genes que causan la mayoría de estos trastornos, incluyendo el defecto observado con mayor frecuencia, la deficiencia de ornitina transcarbamilasa (OTC) ligada al cromosoma X.

### Producción de energía

La energía para las actividades celulares puede producirse a partir de muchos sustratos diferentes, entre los que se incluyen la glucosa, las cetonas, los aminoácidos y los ácidos grasos. El catabolismo de estos sustratos requiere su división escalonada en moléculas más pequeñas (a través de procesos como el ciclo del ácido cítrico o la oxidación  $\beta$ ), seguido del paso de iones de hidrógeno por el sistema de fosforilación oxidativa (OXPHOS). Otra posibilidad es que algunos sustratos se procesen de manera anaeróbica.

El sistema OXPHOS consiste en cinco complejos multiproteínicos que transfieren electrones al  $O_2$ . Estos complejos están compuestos de más de 100 polipéptidos y se encuentran en la membrana mitocondrial interna. Trece de estos polipéptidos están codificados por el genoma mitocondrial (v. fig. 5-9) y el resto están codificados por genes nucleares. Así, el ensamblaje y el



funcionamiento del sistema OXPHOS requieren una señalización y un transporte continuos entre el núcleo y la mitocondria. La regulación del sistema OXPHOS está mediada por una gran variedad de factores, incluyendo suministro de  $O_2$ , valores hormonales y control de transcripción inducido por metabolitos.

Más de 20 trastornos caracterizados por defectos del sistema OXPHOS tienen su origen en sustituciones, inserciones o deleciones en el genoma mitocondrial y se heredan por vía materna (v. cap. 5). Además, se han aislado los genes nucleares que pueden provocar deleciones del DNA mitocondrial (mtDNA) o depleción del mtDNA, y estos trastornos se heredan siguiendo un patrón autosómico recesivo. Las mutaciones de los genes que afectan al sistema OXPHOS producen fenotipos muy complejos como consecuencia de las diversas necesidades metabólicas de los distintos tejidos y sistemas en las diferentes fases del desarrollo.

La flavoproteína de transferencia de electrones (ETF) y la ETF-ubiquinona oxidorreductasa (ETF-QO) son proteínas codificadas en el núcleo a través de las cuales los electrones pueden penetrar en el sistema OXPHOS. Los defectos hereditarios de cualquiera de estas proteínas causan acidemia glutárica de tipo II, que se caracteriza por hipotonía, hepatomegalia, hipoglucemia hipocetósica o no cetósica y acidemia metabólica. La mayoría de las personas afectadas manifiestan la enfermedad en el período neonatal o poco después, y los niños afectados suelen morir en cuestión de meses a pesar de un tratamiento agresivo.

En la mayor parte de los tejidos, el metabolismo del piruvato tiene lugar a través de la piruvato deshidrogenasa (PDH), el ciclo del ácido cítrico y el sistema OXPHOS. Sin embargo, en los tejidos con actividad glucolítica elevada y capacidad del sistema OXPHOS reducida o ausente, los productos finales del metabolismo son piruvato y ácido láctico (v. fig. 7-3). El lactato se produce mediante la reducción del piruvato y el grueso del lactato circulante normalmente es absorbido por el hígado y convertido en glucosa. Los defectos de las vías del metabolismo del piruvato producen acidemia láctica. El más frecuente de estos trastornos es una deficiencia del complejo de la PDH. Puede estar causada por mutaciones de los genes que codifican uno de los cinco componentes del complejo de la PDH:  $E_1$ ,  $E_2$ ,  $E_3$ , X-lipoato o PDH fosfatasa. Estos trastornos se caracterizan por diferentes grados de acidemia láctica, retraso del desarrollo y anomalías del sistema nervioso central. Se ha propuesto que los rasgos faciales de algunos niños con deficiencia de PDH son similares a los de los niños con síndrome alcohólico fetal (v. cap. 15, comentario clínico 15-5). También se ha propuesto que el acetaldehído de la circulación de madres con alcoholismo inhibe la PDH en el feto, creando una fenocopia de la deficiencia de PDH.

**El fenotipo producido por los defectos del metabolismo de la energía es complejo debido a las diversas demandas oxidativas de los diferentes tejidos y órganos. Una vez diagnosticado el trastorno, el objetivo del tratamiento consiste en usar vías alternativas de producción de energía.**

### Sistemas de transporte

Muchas veces, el movimiento eficaz de las moléculas entre compartimentos (p. ej., orgánulos, células, el entorno), y, por tanto, atravesando barreras, requiere una macromolécula que

conecta los compartimentos y media el transporte a través de la barrera. Las anomalías de estos sistemas de transporte ejercen una multitud de efectos, en función de si es la integridad alterada de la barrera o la acumulación de sustrato lo que tiene un mayor impacto en la fisiología normal.

### Cistina

La cistina es del derivado disulfuro del aminoácido cisteína. El transporte anormal de la cistina puede producir dos enfermedades: cistinuria y cistinosis. Ambas se heredan con un patrón autosómico recesivo.

El transporte anormal de la cistina entre las células y el entorno extracelular provoca cistinuria, uno de los trastornos hereditarios del metabolismo más frecuentes. Aunque la cistinuria produce una morbilidad sustancial, es infrecuente que cause muerte prematura. La cistinuria es un trastorno genéticamente heterogéneo causado por un defecto del transporte aminoácido dibásico que afecta a las células epiteliales del aparato gastrointestinal y a los túbulos renales. En consecuencia, se excreta cistina, lisina, arginina y ornitina en la orina en cantidades superiores a lo normal. La cistina es el más insoluble de los aminoácidos; por tanto, una cistina urinaria elevada predispone a la formación de cálculos renales (piedras en el riñón). Las complicaciones de la nefrolitiasis crónica (presencia de cálculos renales) son infección, hipertensión e insuficiencia renal. El tratamiento de la cistinuria consiste en gran parte en aumentar la solubilidad de la cistina. Esto se consigue mediante la administración de cantidades farmacológicas de agua (4-6 l/día), alcalinizando la orina y utilizando fármacos quelantes como la penicilamina.

Basándose en los estudios de la excreción de aminoácidos, la cistinuria se ha dividido en tres fenotipos. La cistinuria de tipo I se ha asociado a mutaciones de sentido erróneo, finalizadoras y de deleción en un gen denominado *familia 3 de portadores solubles, miembro 1 de los transportadores de aminoácidos* (SLC3A1). La cistinuria de tipos II y III está causada por mutaciones de un gen denominado SLC7A9. SLC3A1 y SLC7A9 codifican las subunidades pesadas y ligeras del transportador de aminoácidos  $b^{0,+}$  situado en la membrana plasmática de chapa estriada de las células epiteliales de los túbulos proximales del riñón. Los estudios *in vitro* de la proteína mutante SLC3A1 y SLC7A9 han demostrado una reducción notable de la actividad de transporte, aportando datos directos del papel de estas proteínas en la cistinuria.

La cistinosis es un trastorno infrecuente causado por una menor capacidad de transportar cistina a través de la membrana lisosómica. Esto produce una acumulación de cristales de cistina en las lisosomas de la mayoría de los tejidos. Las personas afectadas son normales en el nacimiento, pero desarrollan alteraciones electrolíticas, cristales de la córnea, raquitismo y mal crecimiento antes de 1 año de edad. Los daños glomerulares renales son lo bastante graves para requerir diálisis o trasplante en la primera década de vida. Los riñones trasplantados funcionan normalmente, pero aparecen complicaciones crónicas como diabetes mellitus, insuficiencia pancreática, hipogonadismo, miopatía y ceguera. Hasta hace poco, el tratamiento en gran parte era sintomático, incluyendo el trasplante renal. Sin embargo, los fármacos eliminadores de cisteína como la cisteamina han logrado ralentizar el deterioro renal y mejorar el crecimiento. Recientemente se encontró un nuevo gen que codifica una proteína membranaria lisosómica integral que está mutado en las personas con cistinosis.



El fenotipo de los defectos del transporte depende en parte del grado de alteración de la barrera y los compartimentos en los que está comprometido el tráfico normal. El transporte anormal de cistina entre las células y el entorno extracelular causa cistinuria, enfermedad renal e hipertensión. La cistinosis tiene su origen en un defecto del eflujo de cistina del lisosoma; provoca discapacidades crónicas graves y, si no se trata, muerte.

### Metales pesados

Muchas de las enzimas que controlan los procesos metabólicos requieren el funcionamiento correcto y eficaz de otros factores (cofactores). Normalmente, estos cofactores son oligoelementos como iones de metales pesados (metales que son más densos que los de los dos primeros grupos de la tabla periódica). Al menos 12 oligoelementos son esenciales para los humanos. Por ejemplo, un ión de cinc actúa como cofactor en la anhidrasa carbónica, situando un ión hidróxido junto al dióxido de carbono para facilitar la formación de bicarbonato. Aunque el aporte suficiente de oligoelementos es fundamental para el metabolismo normal, las cantidades excesivas de metales pesados circulantes o almacenados son altamente tóxicas. En consecuencia, una compleja serie de proteínas de transporte y almacenamiento controla precisamente la homeostasis de los metales pesados. Las anomalías de estas proteínas causan disfunción progresiva de varios órganos, y si no se tratan, con frecuencia provocan la muerte prematura. Se han descrito trastornos humanos que alteran la homeostasis normal del cobre (enfermedad de Wilson, enfermedad de Menkes, síndrome del asta occipital), el hierro (hemocromatosis hereditaria; comentario clínico 7-2) y el cinc (acrodermatitis enteropática hereditaria).

### Cobre

El cobre es absorbido por las células epiteliales del intestino delgado y posteriormente distribuido por varias proteínas chaperonas que lo transporta a diferentes lugares de la célula (p. ej., enzimas citoplásmicas que utilizan el cobre como cofactor, enzimas de las mitocondrias). Parte del hierro es transportado al hígado para su incorporación a proteínas que lo distribuyen a otras partes del cuerpo (p. ej., el cerebro). El exceso de cobre en los hepatocitos se secreta en la bilis y se excreta del cuerpo.

La enfermedad de Menkes es un trastorno recesivo ligado al cromosoma X descrito en 1962 por John Menkes, que lo estudió en cinco hermanos de sexo masculino que murieron antes de los 3 años de edad. La enfermedad de Menkes se caracteriza por retraso mental, convulsiones, hipotermia, cabello ensortijado e hipopigmentado (pili torti), pliegues en la piel, rotura arterial y muerte en la primera infancia. En los pacientes con enfermedad de Menkes, el cobre puede ser absorbido por el epitelio gastrointestinal, pero no pasar eficazmente de estas células al torrente sanguíneo. En consecuencia, cuando se mudan las células intestinales, el cobre atrapado se excreta del cuerpo. La falta de cobre disponible provoca una deficiencia general de cobre.

El cobre es un factor necesario en la tirosinasa, la lisiloxidasas, la superóxido dismutasa, la citocromo c oxidasa y la dopamina hidroxilasa  $\beta$ . La menor disponibilidad de cobre provoca la alteración de la función enzimática, lo que explica las principales manifestaciones clínicas de la enfermedad de Menkes. Por ejemplo, la lisiloxidasas es necesaria para el enlace cruzado del colágeno y la elastina; por tanto, un enlace cruzado ineficaz provoca

debilitamiento de las paredes vasculares y laxitud de la piel. El tratamiento de la enfermedad de Menkes consiste en la restauración de los valores normales de cobre en el cuerpo. Dado que en los pacientes con enfermedad de Menkes el cobre no puede absorberse a través en el aparato gastrointestinal, debe administrarse mediante una vía alternativa como, por ejemplo, inyecciones subcutáneas. Los pacientes así tratados han demostrado cierta mejoría clínica. No obstante, ninguna de las anomalías se corrige o previene por completo. Basándose en estudios animales en un modelo animal de la enfermedad de Menkes, el ratón moteado, se ha propuesto que el tratamiento de la enfermedad de Menkes sería más eficaz si se iniciara en la mitad de la gestación. En consecuencia, se está investigando el tratamiento prenatal.

A diferencia de la enfermedad de Menkes, en la cual la deficiencia de cobre es la causa de la enfermedad, la enfermedad de Wilson se debe a un exceso de cobre producido por la excreción defectuosa del cobre en las vías biliares. Esto provoca enfermedad hepática progresiva y anomalías neurológicas. La enfermedad de Wilson, un trastorno autosómico recesivo, fue descrita originalmente por Kinneir Wilson en 1912 y denominada degeneración hepatolenticular debido a la destrucción terminal del hígado y el cerebro. Sólo en la década de 1940 se hizo evidente que estas manifestaciones se debían a la acumulación de cobre. Hasta la década de 1990 no se produjeron nuevos avances en el conocimiento del defecto subyacente a la enfermedad de Wilson.

Normalmente, los pacientes con enfermedad de Wilson presentan enfermedad hepática aguda o crónica en la infancia. Si la enfermedad de Wilson no se trata, la enfermedad hepática avanza de manera progresiva y provoca insuficiencia hepática, cirrosis y fallo hepático. En general, los adultos desarrollan síntomas neurológicos como disartria (incapacidad de articular palabras correctamente) y coordinación reducida. La acumulación de cobre también puede provocar artropatía (inflamación de las articulaciones), miocardiopatía (funcionamiento anormal del músculo cardíaco), daños renales e hipoparatiroidismo (secreción reducida de hormona paratiroidea o respuesta reducida a la misma). El depósito de cobre en la membrana de Descemet (en el limbus de la córnea) produce un signo característico en el ojo (el anillo de Kayser-Fleischer), que está presente en el 95% de la totalidad de los pacientes con enfermedad de Wilson y en el 100% de los pacientes con enfermedad de Wilson con síntomas neurológicos.

Para confirmar el diagnóstico de la enfermedad de Wilson pueden realizarse pruebas bioquímicas. Los signos incluyen ceruloplasmina sérica reducida, cobre sérico libre elevado, excreción elevada de cobre en la orina y depósito elevado de cobre en el hígado. El indicador más sensible de la enfermedad de Wilson es la incorporación reducida de cobre en células cultivadas *in vitro*. El tratamiento de esta enfermedad consiste en reducir la carga de cobre acumulado mediante el uso de fármacos quelantes como la penicilamina y el tetratiomolibdato de amonio.

En 1993 se clonó el gen responsable de la enfermedad de Menkes, *ATP7A*. Codifica una adenosina trifosfatasa con seis copias en tándem de una secuencia de fijación a metales pesados homóloga a las proteínas bacterianas previamente identificadas que confieren resistencia a los metales pesados tóxicos. La elevada conservación de la secuencia entre las secuencias de fijación humanas y bacterianas indicaban que *ATP7A* desempeñaba un papel importante en la regulación del transporte de iones de metales pesados. *ATP7A* estaba expresado en varios tejidos pero





## COMENTARIO CLÍNICO 7-2

### Hemocromatosis hereditaria

El término **hemocromatosis** alude a todos los trastornos caracterizados por un almacenamiento excesivo de hierro. Un subgrupo de estos trastornos son hereditarios y pueden estar causados por mutaciones de uno o varios genes diferentes. La forma más frecuente de hemocromatosis hereditaria (HH) es un trastorno autosómico recesivo del metabolismo del hierro en el cual el intestino delgado absorbe demasiado hierro, que se acumula en diversos órganos como el hígado, el riñón, el corazón, las articulaciones y el páncreas. Fue descrito por Von Recklinghausen, el mismo médico que describió la neurofibromatosis 1, en 1889. Aproximadamente 1 de cada 8 individuos del norte de Europa es portador de HH, y 1 de cada 200 o 400 personas es un homocigoto. Aunque la penetrancia del genotipo causante de la enfermedad es incompleta (como se comenta más adelante), la HH es uno de los trastornos genéticos más frecuentes en las personas de ascendencia europea. Su prevalencia es mucho menor en las poblaciones asiáticas y africanas.

El síntoma más habitual de la HH es la fatiga, aunque la forma de presentación de los pacientes con HH puede variar de manera considerable. Otras manifestaciones son dolor articular, disminución de la libido, diabetes, aumento de la pigmentación de la piel, miocardiopatía, hipertrofia hepática y cirrosis. Unos parámetros anormales del hierro sérico pueden identificar a la mayoría de los varones con sobrecarga de hierro, pero la HH no se detecta en muchas mujeres premenopáusicas. La prueba diagnóstica más sensible de la HH es una biopsia hepática con tinción histoquímica de la hemosiderina (una forma de hierro almacenado).

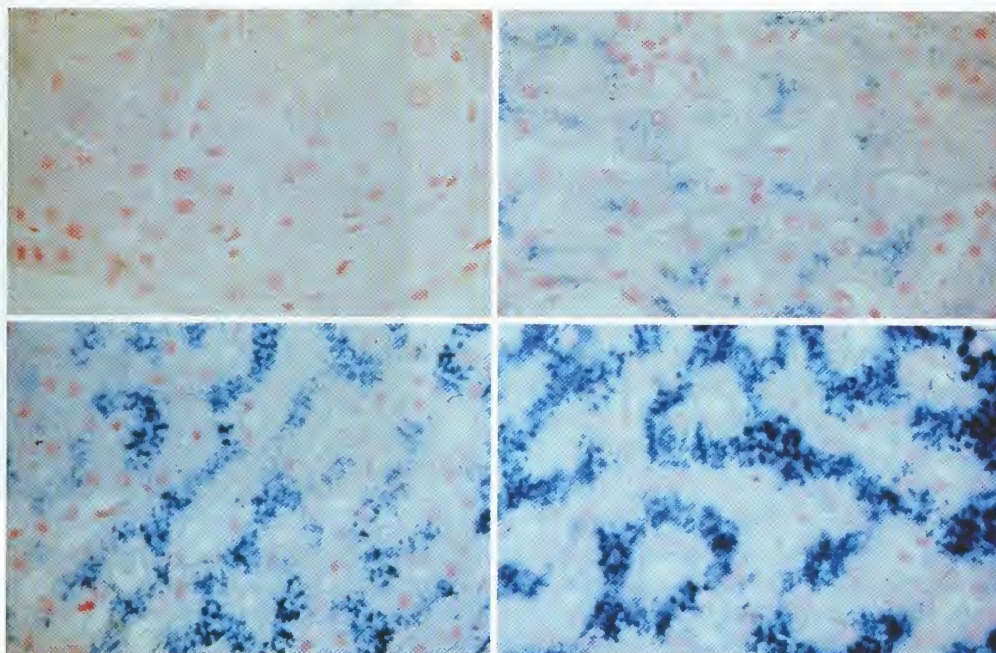
Ya en la década de 1970, una mayor frecuencia del alelo del antígeno leucocitario humano HLA-A3 en los pacientes con HH indicaba que podía haber un gen HH situado cerca de la región del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) en el cromosoma 6p. Estudios de ligamiento posteriores confirmaron esta hipótesis a finales de la década de 1970, pero el gen de la HH no se clonó hasta 1996. El gen de la HH es un gen de tipo HLA de clase I altamente expresado, *HFE*. El producto génico es una proteína de la superficie celular que se une al receptor de la transferrina (la transferrina transporta moléculas de hierro), superponiéndose al sitio de unión de la transferrina e inhibiendo la captación de hierro mediada por ésta. No

obstante, esto no afecta directamente al transporte del hierro del intestino delgado. Al contrario, se cree que esta interacción está implicada en la capacidad de la célula de notar los valores de hierro. Esta función está alterada en las personas con mutaciones de *HFE*, lo que resulta en una absorción excesiva de hierro del intestino delgado y en una sobrecarga de hierro. Así, la hemocromatosis no está causada por un defecto de una proteína transportadora de hierro, sino por un defecto de la regulación del transporte.

Una única mutación de sentido erróneo que provoca la sustitución de cisteína por tirosina en un dominio de unión a la microglobulina  $\beta_2$ , representa el 85% de la totalidad de las mutaciones causantes de HH. Un único haplotipo ancestral predomina en los europeos, lo que indica que el hecho de tener al menos una copia del gen de la HH confería una ventaja selectiva. Dado que la deficiencia de hierro afecta al menos a una tercera parte de la población mundial y es significativamente menos frecuente en los heterocigotos para la HH, es probable que esto explique la mayor incidencia de la HH en muchas poblaciones.

El tratamiento de la HH consiste en la reducción del hierro acumulado en el cuerpo. Esto se consigue mediante flebotomía en serie o de un fármaco quelante del hierro como la deferoxamina. Según la cantidad de hierro almacenada, la vuelta a una concentración normal de hierro puede llevar unos años. Sin embargo, la reducción del hierro previene nuevos daños hepáticos, cura la miocardiopatía, recupera la pigmentación cutánea normal y podría mejorar la diabetes. Las personas que no han desarrollado daños hepáticos irreversibles tienen una esperanza de vida casi normal.

La penetrancia estimada de la HH depende de la edad y el sexo de la persona y de si la presencia de enfermedad se mide por signos histológicos como fibrosis hepática o síntomas clínicos. La mayoría de los varones homocigóticos para una mutación causante de HH no desarrollan síntomas clínicos y quienes lo hacen rara vez son sintomáticos antes de los 40 años de edad. El porcentaje de mujeres homocigóticas que desarrollan síntomas clínicos es aún menor. Si se observan síntomas, normalmente aparecen unos 20 años después que en los varones, porque la acumulación de hierro en las mujeres está templada por las pérdidas de hierro durante la menstruación, la gestación y la lactancia.



Comparación de la tinción de la hemosiderina del hígado normal (arriba a la izquierda) con la tinción de la hemosiderina de hígados de personas afectadas de hemocromatosis (arriba a la derecha, abajo a la derecha y abajo a la izquierda). Obsérvese el grado variable de depósito elevado de hemosiderina en los hígados de los homocigotos para la HH. Esto daña el hígado, altera su funcionamiento y puede provocar cirrosis y cáncer hepático.



no en el hígado, lo que permite suponer que un gen similar que se expresa en el hígado podría causar la enfermedad de Wilson. Partes del gen *ATP7A* se emplearon como sonda para detectar la presencia de un gen similar en el cromosoma 13 (la ubicación conocida de un gen *WND*, revelada mediante análisis de ligamiento). Esta estrategia permitió la clonación en 1993 de *ATP7B*, el gen que, cuando está mutado, causa enfermedad de Wilson. El producto proteínico es altamente homólogo (76% de homología de aminoácidos) al del *ATP7A*. A diferencia de *ATP7A*, *ATP7B* se expresa predominantemente en el hígado y el riñón, los principales sitios de afectación en la enfermedad de Wilson.

Normalmente la proteína *ATP7A* está situada en la red de Golgi en el interior de una célula, donde suministra cobre a diversas enzimas. Cuando el cobre en una célula epitelial del intestino delgado supera una concentración determinada, *ATP7A* lo redistribuye en la membrana celular y lo bombea al torrente sanguíneo. Cuando las concentraciones de cobre descenden, *ATP7A* regresa a la red de Golgi. Así, está implicada en el eflujo de cobre al torrente sanguíneo. *ATP7A* también es un importante transportador de cobre a través de la barrera hematoencefálica.

Se han observado diversas mutaciones de sentido erróneo, finalizadoras y del sitio de empalme en *ATP7A* en pacientes con enfermedad de Menkes. Aproximadamente entre el 15 y el 20% de las mutaciones de *ATP7A* son deleciones grandes. Varias mutaciones de sitios de empalme de *ATP7A* se han asociado a otro trastorno denominado síndrome del asta occipital (también conocido como cutis laxa ligada al cromosoma X o síndrome de Ehlers-Danlos de tipo IX), que se caracteriza por retraso mental leve, divertículos vesiculares y uretrales (hernias de tipo fondo de saco a través de la pared), laxitud cutánea y articular y astas occipitales (el hueso más posterior de la bóveda craneal) osificadas. Estas mutaciones permiten la producción de una pequeña cantidad de proteína normal y evitan la aparición de síntomas neurológicos graves.

*ATP7B* desempeña un papel similar como efector del transporte del cobre. Sin embargo, se desplaza entre la red de Golgi y los endosomas o la membrana celular de los hepatocitos y controla la excreción de cobre en el árbol biliar. *ATP7B* también colabora en la incorporación de cobre a la ceruloplasmina. Se han descrito varios centenares de mutaciones distintas en los pacientes con enfermedad de Wilson. Una única mutación de sentido erróneo representa alrededor del 40% de los alelos causantes de la enfermedad en las personas de ascendencia del norte de Europa.

La enfermedad de Wilson es un trastorno autosómico recesivo que se caracteriza por enfermedad hepática progresiva y anomalías neurológicas. La enfermedad de Menkes es un trastorno recesivo ligado al cromosoma X que se caracteriza por retraso mental, convulsiones y muerte en la primera infancia. La acumulación de un exceso de cobre causa enfermedad en la enfermedad de Wilson, y la enfermedad de Menkes se debe a la falta de cobre y a la alteración del funcionamiento enzimático. La enfermedad de Wilson y la enfermedad de Menkes están causadas por mutaciones de dos genes altamente homólogos, *ATP7B* y *ATP7A*, respectivamente.

## Cinc

La acrodermatitis enteropática (AE) está causada por un defecto de la absorción del cinc en el aparato intestinal. Las personas con AE experimentan retraso del crecimiento, diarrea, disfunción del sistema inmunitario y dermatitis (inflamación de la piel) grave que normalmente afecta a la piel de los genitales y las nalgas, en torno a la boca y en las extremidades (fig. 7-10). Normalmente los niños manifiestan los síntomas después de la introducción de la alimentación complementaria y la AE puede ser mortal si no se trata con dosis elevadas de cinc complementario, que tiene efectos curativos. La AE está causada por mutaciones de *SLC39A4*, que codifica una supuesta proteína transportadora de cinc que se expresa en la membrana atípica de la célula epitelial del intestino delgado. Se ignora si las personas con AE pueden absorber pequeñas cantidades de cinc a través de una forma mutante de este transportador o si existe otro transportador que también puede transportar cinc cuando se administra en dosis elevadas.



**FIGURA 7-10**

Niña con acrodermatitis enteropática causada por mutaciones de *SLC39A4*, que codifica una proteína necesaria para la absorción intestinal del cinc. La deficiencia de cinc resultante produce un exantema escamoso de color rojo en torno a la boca, los genitales, las nalgas y las extremidades.

(Por cortesía de la Dra. Virginia Sybert, University of Washington.)



## Preguntas de estudio

1. Garrod halló que la alcaptonuria es más frecuente en los hijos de parejas consanguíneas. Explique esta observación. En general, ¿cuál es la relación entre el coeficiente de parentesco y la prevalencia de un error congénito del metabolismo?
2. Si muchas reacciones metabólicas pueden darse en ausencia de una enzima, explique cómo una actividad enzimática reducida o ausente puede producir enfermedad.
3. A pesar de la baja prevalencia de la mayoría de los trastornos metabólicos, ¿por qué es importante entender la patogenia de los errores congénitos del metabolismo?
4. Describa tres tipos de procesos metabólicos y dé ejemplos de trastornos que alteren cada uno de ellos.
5. Se diagnostica galactosemia en un recién nacido de una semana de edad, pero la actividad de la GAL-1-P uridiltransferasa es normal. Interprete estos resultados y explique cómo mutaciones de genes diferentes pueden producir un fenotipo similar.
6. La prevalencia de la PKU varía entre 1/10.000 y menos de 1/100.000. Explique cómo las tasas de prevalencia de los errores congénitos del metabolismo pueden variar tanto entre diferentes grupos étnicos.
7. Una mujer de 18 años de edad acude a su consulta solicitando asesoramiento prenatal. Tenía un hermano pequeño que murió por un defecto de la oxidación mitocondrial de los ácidos grasos con unos meses de edad. ¿Qué riesgo hay de que tenga un hijo afectado? Explique su respuesta.
8. Una niña de 8 años de edad desarrolla hiperamonemia y se encuentra en estado crítico. Las pruebas bioquímicas realizadas en una biopsia hepática confirman que tiene deficiencia de OTC. ¿Qué prueba genética pediría a continuación? ¿Por qué?
9. Los trastornos del sistema OXPHOS se asocian habitualmente a concentraciones elevadas del ácido láctico en la sangre. Explique esta observación.
10. Supuestamente, los polimorfismos que afectan al metabolismo se han conservado mediante la selección porque ofrecen una ligera ventaja a los heterocigotos. Dé un ejemplo de cómo estos polimorfismos podrían haber sido una ventaja para un grupo de cazadores-recolectores hace 10.000 años.

## Bibliografía recomendada

- Adams PC, Barton JC. Haemochromatosis. *Lancet*. 2007;370:1855–60.
- Allen KJ, Currin LC, Constantine CC, et al. Iron-overload-related disease in HFE hereditary hemochromatosis. *N Engl J Med*. 2008;358:221–30.
- Andrews NC. Metal transporters and disease. *Curr Opin Chem Biol*. 2002;6:181–6.
- Beutler E. Hemochromatosis: Genetics and pathophysiology. *Ann Rev Med*. 2006;57:331–47.
- Bosch AM. Classical galactosemia revisited. *J Inherit Metab Dis*. 2006;29:516–25.
- Burrow TA, Hopkin RJ, Leslie ND, et al. Enzyme reconstitution/replacement therapy for lysosomal storage diseases. *Curr Opin Pediatr*. 2007;19:628–35.
- De Bie P, Muller P, Wijmenga C, Klomp LWJ. Molecular pathogenesis of Wilson and Menkes disease: Correlation of mutations with molecular defects and disease phenotypes. *J Med Genet*. 2007;44:673–88.
- James PM, Levy HL. The clinical aspects of newborn screening: Importance of newborn screening follow-up. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2006;12:246–54.
- Merke DP, Bornstein SR. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet*. 2005;365:2125–36.

- Nassogne MC, Heron B, Touaita G, et al. Urea cycle defects: Management and outcome. *J Inherit Metab Dis* 2005;28:407–14.
- Rinaldo P, Matern D. Fatty acid oxidation disorders. *Annu Rev Physiol*. 2002;64:477–502.
- Schulze A, Lindner M, Kohlmüller D, et al. Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism by electrospray ionization-tandem mass spectrometry: Results, outcome, and implications. *Pediatrics*. 2003;111:1399–406.
- Scott CR. The genetic tyrosinemias. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2006;142:121–6.
- Scriver CR, Sly WS, Childs B, et al. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. Nueva York: McGraw-Hill; 2001.
- Scriver CR. The PAH gene, phenylketonuria, and a paradigm shift. *Hum Mutation*. 2007;28:831–45.
- Tishkoff SA, Reed FA, Ranciaro A, et al. Convergent adaptation of human lactase persistence in Africa and Europe. *Nat Genet*. 2006;39:31–40.
- Wappner R, Cho S, Kronmal RA, et al. Management of phenylketonuria for optimal outcome: A review of guidelines for phenylketonuria management and a report of surveys of parents, patients, and clinic directors. *Pediatrics*. 1999;104:e68.
- Yu H, Patel SB. Recent insights into Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Clin Genet*. 2005;68:383–91.



## Capítulo 8

# MAPEO E IDENTIFICACIÓN DE GENES

booksmedicos.org

La identificación de las mutaciones que causan enfermedad es un foco fundamental de la genética médica. A menudo este proceso empieza con el mapeo de las mutaciones presentes en las personas afectadas en ubicaciones específicas de los cromosomas. Con la finalización del Proyecto Genoma Humano (v. cuadro 8-2 en un punto posterior de este capítulo), se conocen las ubicaciones de prácticamente todos los genes humanos del genoma. La disponibilidad de estos datos, junto con los espectaculares avances de la tecnología genética molecular y los importantes descubrimientos en el análisis estadístico de los datos genéticos, ha acelerado en gran medida el mapeo de las mutaciones causantes de enfermedad. Sin embargo, todavía se ignoran las alteraciones genéticas específicas responsables de la mayoría de los fenotipos patológicos hereditarios (esto es, qué gen o genes contribuye a qué enfermedad). En estos momentos hay mucha investigación dedicada a descubrir estas mutaciones genéticas y sus consecuencias. A medida que avancen estos trabajos, seguramente progresará nuestro conocimiento de la base biológica de la enfermedad génica.

El mapeo de los genes causantes de enfermedad es un paso importante para comprender, diagnosticar y, en el futuro, tratar la enfermedad génica. Cuando se determina la ubicación exacta de un gen causante de enfermedad, con frecuencia es posible dar un pronóstico más exacto a las personas en riesgo de una enfermedad génica. A menudo, un importante paso siguiente es la clonación del gen (como se comenta en el cap. 3, *clonación* alude a la inserción de un gen en un vector para poder hacer copias, o clones). Una vez clonado un gen, es posible estudiar directamente su secuencia de DNA y su producto proteínico. Esto puede contribuir a nuestro conocimiento de la causa real de la enfermedad. Además, la clonación génica puede abrir la vía a la fabricación de un producto génico normal mediante técnicas de DNA recombinante, permitiendo el tratamiento más eficaz de una enfermedad génica. Por ejemplo, el factor de coagulación VIII recombinante se emplea para tratar la hemofilia A, como se dijo en el capítulo 5, y en el tratamiento de la diabetes de tipo 1 se utiliza insulina recombinante. La terapia génica —modificar genes de personas con una enfermedad génica— también se convierte en una posibilidad. Así, el mapeo génico contribuye directamente a muchos de los objetivos primarios de la genética médica.

Este capítulo describe los métodos empleados habitualmente en el mapeo y en la identificación de genes. Pueden distinguirse dos tipos principales de mapeo génico. En el ma-

peo génico se emplea la frecuencia de los entrecruzamientos meióticos entre los loci para estimar las distancias entre loci. El mapeo físico implica el uso de métodos citogenéticos, moleculares y computacionales para determinar las ubicaciones físicas reales de las mutaciones causantes de enfermedad en los cromosomas. En secciones posteriores de este capítulo se describe cómo las técnicas de mapeo permiten la caracterización de los genes causantes de enfermedad y, por tanto, una predicción más exacta del riesgo de enfermedad en las familias.

### MAPEO GÉNICO

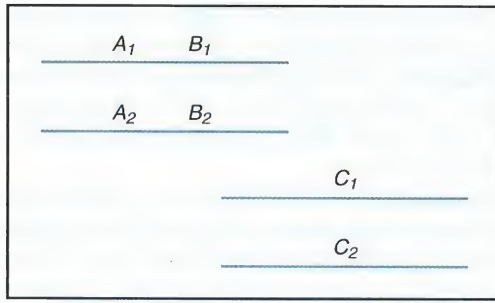
#### Análisis de ligamiento

Una de las leyes de Gregor Mendel, el principio de la transmisión independiente, afirma que los genes de un individuo se transmitirán a la siguiente generación independientemente unos de otros (v. cap. 4). Mendel no sabía que los genes están situados en cromosomas y que los genes situados cerca unos de otros en el mismo cromosoma se transmiten juntos y no de manera independiente. Así, el principio de la transmisión independiente es cierto para la mayoría de los pares de loci, pero no para los que ocupan la misma región de un cromosoma. Se dice que estos loci están **ligados**.

En la figura 8-1 se describen dos loci, *A* y *B*, que están situados cerca uno del otro en el mismo cromosoma. Un tercer locus, *C*, está situado en otro cromosoma. En el individuo de nuestro ejemplo, cada uno de estos loci tiene dos alelos, designados 1 y 2. *A* y *B* están ligados, por lo que *A*<sub>1</sub> y *B*<sub>1</sub> se heredan juntos. Dado que *A* y *C* se encuentran en cromosomas distintos y, por tanto, no están ligados, sus alelos siguen el principio de la transmisión independiente. Por este motivo, si el proceso de la meiosis sitúa *A*<sub>1</sub> en un gameto, la probabilidad de que *C*<sub>1</sub> se encuentre en el mismo gameto es del 50%.

Recuérdese del capítulo 2 que a veces los cromosomas homólogos intercambian partes de su DNA durante la profase I (es lo que conoce como **entrecruzamiento**). El cromosoma medio experimenta entre uno y tres sucesos de entrecruzamiento durante la meiosis. Como resultado del entrecruzamiento, pueden formarse nuevas combinaciones de alelos en un cromosoma. Consideremos de nuevo los loci ligados, *A* y *B*, de la figura 8-1. Los alelos *A*<sub>1</sub> y *B*<sub>1</sub> están situados cerca uno del otro en un cromosoma, y los alelos *A*<sub>2</sub> y *B*<sub>2</sub> se encuentran en el cromosoma homólogo. La combinación de alelos de cada cromosoma es un **haplotipo** (de «genotipo haploide»). Los dos haplotipos de este individuo se designan *A*<sub>1</sub>*B*<sub>1</sub>/*A*<sub>2</sub>*B*<sub>2</sub>. Tal




**FIGURA 8-1**

Los loci *A* y *B* están ligados en el mismo cromosoma, por lo que normalmente los alelos *A*<sub>1</sub> y *B*<sub>1</sub> se heredan juntos. El locus *C* se encuentra en un cromosoma diferente, por lo que no está ligado a *A* y *B* y sus alelos se transmiten independientemente de los de *A* y *B*.

Como muestra la figura 8-2A, en ausencia de entrecruzamiento *A*<sub>1</sub>*B*<sub>1</sub> estarán en un gameto y *A*<sub>2</sub>*B*<sub>2</sub> en el otro. Pero cuando se produce un entrecruzamiento, se hallarán nuevas combinaciones de alelos, *A*<sub>1</sub>*B*<sub>2</sub> y *A*<sub>2</sub>*B*<sub>1</sub>, en los dos gametos (v. fig. 8-2B). El proceso de formación de estos nuevos ordenamientos de alelos se denomina **recombinación**. Sin embargo, el entrecruzamiento no lleva necesariamente a una recombinación, porque puede producirse un **entrecruzamiento doble** entre dos loci, lo que resultaría en ausencia de recombinación (v. fig. 8-2C).

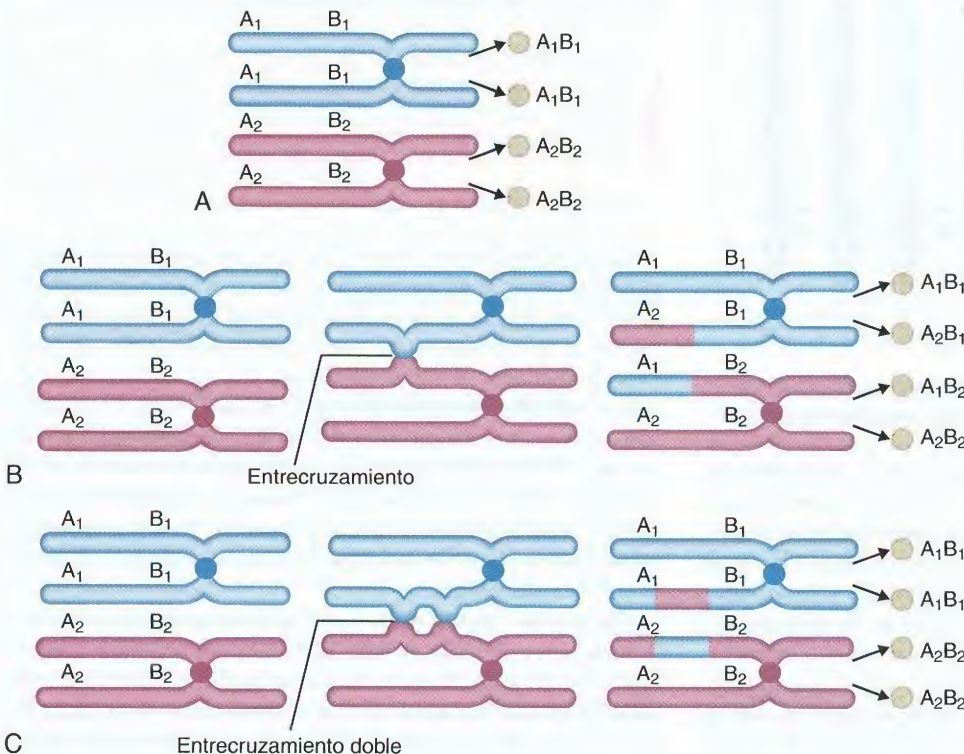
Tal como muestra la figura 8-3, los entrecruzamientos tienen más probabilidades de producirse entre loci que están situados lejos en un cromosoma que entre loci que están situados cerca uno del otro. Así, la distancia entre dos loci puede inferirse calculando la frecuencia en que se producen recombinaciones en las familias (es lo que se denomina **frecuencia de recombinación**). Si en una serie amplia de meiosis estudiadas en familias, los alelos de *A* y *B* sufren una recombinación el 5% de las veces, la frecuencia de recombinación de *A* y *B* es del 5%.

La distancia genética entre dos loci se mide en **centimorgans (cM)**, en honor a T. H. Morgan, que descubrió el proceso de entrecruzamiento en 1910. Un cM equivale aproximadamente a una frecuencia de recombinación del 1%. La relación entre frecuencia de recombinación y distancia genética es aproximada, porque los entrecruzamientos dobles no producen ninguna recombinación. Así, la frecuencia de recombinación subestima la distancia en el mapa, sobre todo porque la frecuencia de recombinación es superior en un 10% aproximadamente. Se han elaborado fórmulas matemáticas para corregir esta subestimación.

Se dice que los loci situados en el mismo cromosoma son **sintéticos** (que significa «misma hebra»). Si dos loci sintéticos se encuentran a 50 cM de distancia, se considera que no están ligados. Esto se debe a que su frecuencia de recombinación, del 50%, es equivalente a la transmisión independiente, como en el caso de los alelos de loci que se encuentran en cromosomas diferentes. (Para comprender esto, piense en los cromosomas que se muestran en la fig. 8-1: si una persona transmite el alelo *A*<sub>1</sub>, la probabilidad de que también transmita el alelo *C*<sub>1</sub>, que se encuentra en otro cromosoma, es del 50%, y la probabilidad de que transmita el alelo *C*<sub>2</sub> es también del 50%.)

**Los entrecruzamientos entre loci del mismo cromosoma pueden producir recombinación. Se dice que los loci del mismo cromosoma que recombinan menos del 50% de las veces están ligados. La distancia entre loci puede expresarse en centimorgans (cM); 1 cM representa una frecuencia de recombinación del 1% aproximadamente.**

Las frecuencias de recombinación pueden calcularse observando la transmisión de los genes en las genealogías. La


**FIGURA 8-2**

Resultados genéticos del entrecruzamiento. **A**, Ausencia de entrecruzamiento: *A*<sub>1</sub> y *B*<sub>1</sub> permanecen juntos después de la meiosis. **B**, Un entrecruzamiento entre *A* y *B* provoca una recombinación: *A*<sub>1</sub> y *B*<sub>2</sub> se heredan juntos en un cromosoma y *A*<sub>2</sub> y *B*<sub>1</sub> se heredan juntos en otro cromosoma. **C**, Un entrecruzamiento entre *A* y *B* resulta en ausencia de recombinación de alelos.

(Modificado de McCance KL, Huether SE. *Pathophysiology: The Biologic Basis for Disease in Adults and Children*. 5.ª ed. St Louis: Mosby; 2005.)



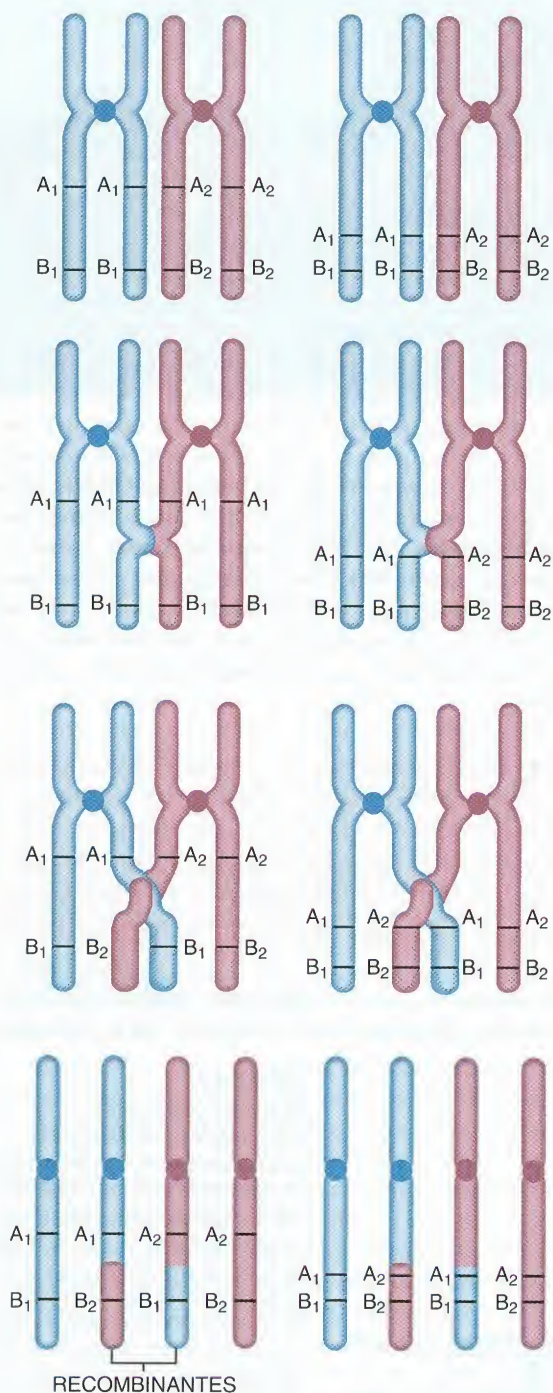


FIGURA 8-3

El entrecruzamiento es más probable entre loci situados a gran distancia en los cromosomas (izquierda) que entre los que se encuentran cerca (derecha).

figura 8-4 es un ejemplo de genealogía con transmisión de la neurofibromatosis de tipo 1 (NF1). En los miembros de esta genealogía se ha tipado también un polimorfismo de dos alelos, denominado *1F10*, que, al igual que el gen *NF1*, está situado en el cromosoma 17. Los genotipos de *1F10* se indican debajo del número de cada individuo en la genealogía. El examen de las generaciones I y II nos permite determinar que, suponiendo que haya ligamiento entre *NF1* y *1F10*, la mutación causante de enfermedad del gen *NF1* debe estar en la misma copia del cromosoma 17 que el alelo 1 del locus *1F10* en esta

familia, porque el individuo I-2, que es homocigótico para el alelo 2, no está afectado por la enfermedad. Sólo el padre afectado (I-1), que es un heterocigoto para el locus *1F10*, podría haber transmitido una copia del cromosoma 17 que contiene tanto el alelo de la enfermedad *NF1* como el alelo 1 de *1F10* a la hija (II-2).

El ordenamiento de estos alelos en cada cromosoma se denomina fase de ligamiento. Con la fase de ligamiento conocida, los haplotipos del individuo II-2 serían *N1/n2*, donde *N* indica el alelo mutado causante de *NF1*, *n* indica el alelo normal, y 1 y 2 son los dos alelos de *1F10* (en otras palabras, el individuo II-2 tiene una copia del cromosoma 17 que contiene tanto la mutación causante de la enfermedad *N* como el alelo 1 de *1F10*, y su otra copia del cromosoma 17 contiene el alelo normal *n* y el alelo 2 de *1F10*). El esposo de esta mujer (individuo II-1) no está afectado por la enfermedad y es un homocigoto para el alelo 2 en *1F10*. Debe de tener los haplotipos *n2/n2*. Si los loci *NF1* y *1F10* están ligados, los hijos de esta unión que están afectados por *NF1* deberían tener normalmente el alelo 1 de *1F10*, y los no afectados, el alelo 2. Esto se cumple en siete de los ocho hijos de la generación III. En un caso se ha producido una recombinación (individuo III-6). Esto arroja una frecuencia de recombinación de 1/8 o del 12,5%, lo que respalda la hipótesis del ligamiento entre los loci de *NF1* y *1F10*. Una frecuencia de recombinación del 50% respaldaría la hipótesis de que los dos loci no están ligados. Obsérvese que la genealogía nos permite determinar la fase de ligamiento del individuo II-2, pero no si tuvo lugar una recombinación en el gameto transmitido a II-2 por su padre. Así, la frecuencia de recombinación sólo se estima en los descendientes de II-2.

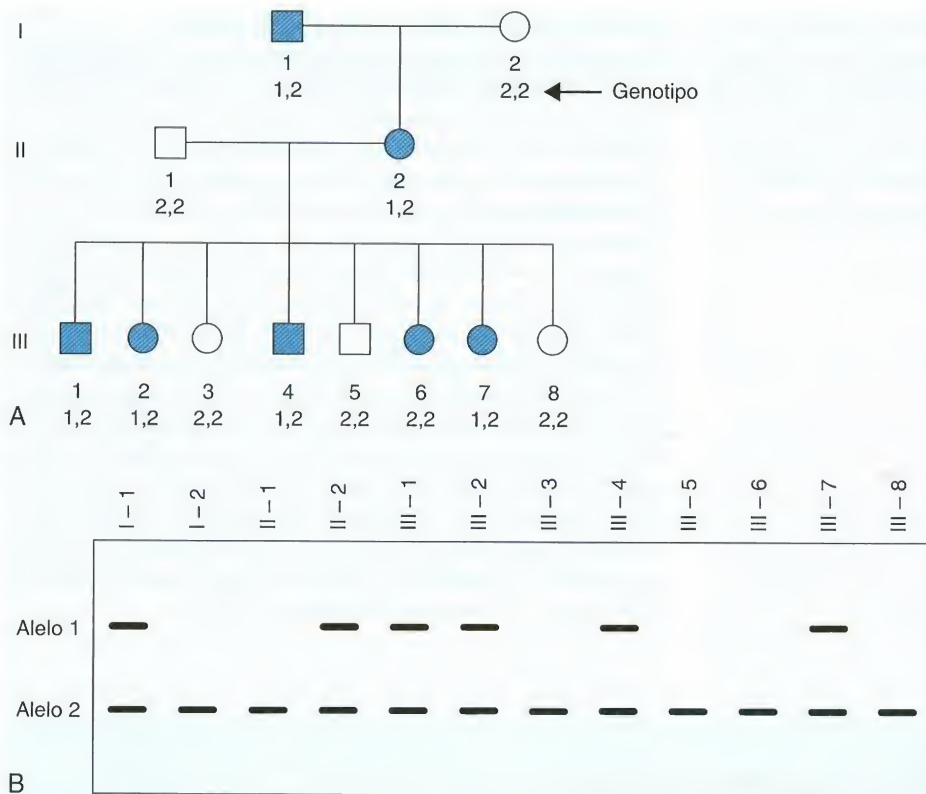
En la práctica real, se emplearía una muestra de familias mucho mayor para garantizar la exactitud estadística de este resultado. En ese caso revelaría que, en realidad, *1F10* y *NF1* están mucho más ligados que lo que indica el presente ejemplo, con una frecuencia de recombinación inferior al 1%.

Las estimaciones de las frecuencias de recombinación se obtienen observando la transmisión de los alelos en las familias. La determinación de la fase de ligamiento (esto es, el cromosoma en el que está ubicado cada alelo) constituye una parte importante de este procedimiento.

Los polimorfismos como el de *1F10*, que pueden emplearse para realizar un seguimiento de un alelo causante de enfermedad en una familia, se denominan marcadores (esto es, pueden marcar el cromosoma en el que está situado un alelo causante de enfermedad). Al ser posible tipar los marcadores ligados en un individuo de cualquier edad (incluso en un feto), éstos son útiles para el diagnóstico precoz de la enfermedad génica (v. cap. 13). Es importante hacer hincapié en que un locus marcador sólo nos ayuda a determinar qué miembro de un par de cromosomas se transmite a través de un progenitor; normalmente no tiene nada que ver con la verdadera causa de la enfermedad génica.

En general, 1 cM corresponde aproximadamente a un millón de pares de bases (1 Mb) de DNA. No obstante, sólo es una relación aproximada, porque se conocen varios factores que influyen en las tasas de entrecruzamiento. En primer lugar, los entrecruzamientos son unas 1,5 veces más frecuentes




**FIGURA 8-4**

**A**, Genealogía con neurofibromatosis de tipo 1 en la que se ha tipado el polimorfismo 1F10 de cada miembro. Los genotipos de este locus marcador de dos alelos se indican debajo de cada individuo en la genealogía. Los miembros de la genealogía afectados se indican mediante un símbolo *sombreado*. **B**, Autorradiografía del polimorfismo 1F10 en esta familia.

durante la meiosis femenina (ovogénesis) que durante la meiosis masculina (espermatogénesis). Los entrecruzamientos tienden a ser especialmente frecuentes cerca de los telómeros de los cromosomas. Por último, algunas regiones cromosómicas muestran tasas de entrecruzamiento sustancialmente elevadas. Estas regiones, en las cuales la frecuencia de recombinación es al menos 10 veces superior a la de cualquier otro lugar, se denominan **puntos calientes de recombinación** (en inglés, *recombination hotspots*). Aunque el genoma humano contiene aproximadamente 50.000 puntos calientes de recombinación, todavía no se sabe lo que los causa.

A pesar de que existe una correlación entre los centimorgans y las distancias físicas reales entre los loci, esta relación está complicada por las diferencias sexuales en la recombinación, las mayores frecuencias de recombinación cerca de los telómeros y la existencia de puntos calientes de recombinación.

### LOD scores (puntuación LOD): grado de significancia de los resultados de ligamiento

En cualquier estudio estadístico, debemos tener cuidado de asegurarnos de que los resultados obtenidos en un estudio de ligamiento no se deben simplemente a la casualidad. Por ejemplo, consideremos un locus marcador de dos alelos que se ha tipado en una genealogía. Es posible que casualmente todos los hijos afectados hereden un alelo y que todos los hijos no afectados hereden el otro alelo, aun cuando el marcador no esté ligado al gen causante de la enfermedad. Este resultado engañoso es menos probable cuanto mayor es el número de sujetos del estudio de ligamiento (igual que la posibilidad de una fuerte desviación

respecto a la proporción 50/50 al arrojar una moneda al aire disminuye cuando arrojamus la moneda muchas veces).

¿Cómo determinamos si el resultado de un ligamiento probablemente se debe sólo a la casualidad? En el análisis de ligamiento se utiliza un método estándar: empezamos comparando la **verosimilitud** (la verosimilitud es un concepto similar a la probabilidad) de que dos loci estén ligados a una frecuencia de recombinación determinada (denominada  $\theta$ ) con la verosimilitud de que dos loci no estén ligados (frecuencia de recombinación = 50% o  $\theta = 0,5$ ). Supongamos que queremos comprobar la hipótesis de que dos loci están ligados a una frecuencia de recombinación de  $\theta = 0,1$  frente a la hipótesis de que no están ligados. Utilizamos los datos genealógicos para elaborar un **cociente de verosimilitudes**:

$$\frac{\text{verosimilitud de observar datos genealógicos si } \theta = 0,1}{\text{verosimilitud de observar datos genealógicos si } \theta = 0,5}$$

Si los datos genealógicos indican que  $\theta$  tiene más probabilidades de ser 0,1 que 0,5, el cociente de verosimilitudes (o posibilidades) será mayor que 1. Si, en cambio, los datos genealógicos refutan el ligamiento de los dos loci, el denominador será mayor que el numerador y el cociente será inferior a 1,0. Por comodidad, normalmente se toma el logaritmo común\* del cociente; este **logaritmo de las posibilidades** se denomina **puntuación LOD** (LOD viene del inglés **Logarithm of the Odds**) o **LOD score**. Convencionalmente, una puntuación

\*Recuérdese que el logaritmo común ( $\log_{10}$ ) de un número es la potencia a la que se eleva 10 para obtener ese número. El logaritmo común de 100 es 2, el logaritmo común de 1.000 es 3, etcétera.



LOD de 3,0 o más se acepta como prueba de ligamiento; una puntuación de 3,0 indica que la verosimilitud a favor del ligamiento es 1.000 veces mayor que la verosimilitud en contra del ligamiento. A la inversa, una puntuación LOD inferior a -2,0 (probabilidad de 100 frente a 1 contra el ligamiento) se considera una prueba de que dos loci no están ligados. En el cuadro 8-1 se dan detalles sobre el cálculo de la puntuación LOD.

La posibilidad estadística de que dos loci estén separados por un número determinado de centimorgans puede calcularse midiendo el cociente de dos verosimilitudes: verosimilitud del ligamiento a una frecuencia de recombinación determinada dividida por verosimilitud de la ausencia de ligamiento. El logaritmo de este cociente de posibilidades se denomina puntuación LOD. Las puntuaciones LOD de 3,0 o superiores se consideran una prueba de ligamiento, y las puntuaciones LOD inferiores a -2,0 se consideran una prueba de que dos loci no están ligados.

### Análisis de ligamiento y mapa génico humano

Supongamos que estamos estudiando un gen causante de enfermedad en una serie de genealogías y queremos mapearlo en una ubicación cromosómica específica. Normalmente, tiparíamos a los miembros de la genealogía para localizar los loci marcadores cuyas situaciones en cada cromosoma se han demostrado mediante diversos métodos moleculares y estadísticos. Utilizando las técnicas antes descritas, comprobamos el ligamiento entre el gen causante de enfermedad y cada marcador. La mayoría de estas pruebas arrojarían puntuaciones LOD negativas, lo que indica ausencia de ligamiento entre el marcador y el gen causante de enfermedad. En algún momento, el ejercicio revelaría un ligamiento entre el gen causante de enfermedad y un marcador o grupo de marcadores. Debido al gran tamaño del genoma humano, normalmente se evalúan centenares de marcadores para encontrar uno o varios que estén ligados al gen causante de enfermedad. Muchas enfermedades hereditarias importantes se han localizado mediante este método, incluyendo la fibrosis quística, la enfermedad de Huntington, el síndrome de Marfan y la NF1.

CUADRO 8-1

#### Estimación de las puntuaciones LOD en el análisis de ligamiento

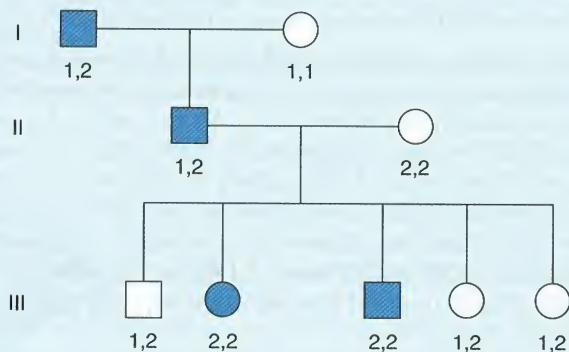
Un ejemplo sencillo nos ayudará a ilustrar los conceptos de cocientes de verosimilitud y puntuación LOD (o *LOD score*). Consideremos el diagrama genealógico de la figura de abajo, que ilustra otra familia en la que se transmite el gen *NF1*. En la familia se ha tipado el marcador *1F10*, como en la figura 8-4. El varón de la generación II debe de haber recibido el alelo *1F10-1* de su madre, porque ésta sólo puede transmitir este alelo marcador. Así, el alelo *1F10-2* debe de provenir de su padre, en la misma copia cromosómica que el gen patológico *NF1* (según la hipótesis del ligamiento). Esto nos permite establecer la fase de ligamiento en esta genealogía. El varón afectado de la generación II debe de tener los haplotipos *N2/n1*. Se casa con una mujer no afectada que es homocigota para el alelo *1F10-2*. Así, la hipótesis del ligamiento estrecho ( $\theta = 0,0$ ) predice que todos los individuos de la generación III que reciban el alelo 2 de su padre recibirán también el alelo patológico *NF1*. Según la hipótesis del ligamiento, el padre sólo puede transmitir dos combinaciones: la copia cromosómica que contiene el gen causante de enfermedad y el alelo *1F10-2* (haplotipo *N2*) o la otra copia cromosoma, que tiene el gen normal y el alelo *1F10-1* (haplotipo *n1*). La probabilidad de cada uno de estos sucesos es de 1/2. Por tanto, si  $\theta = 0,0$ , la probabilidad de

observar cinco niños con los genotipos que se muestran en la figura de abajo es de  $(1/2)^5$  o  $1/32$  (esto es, se aplica la regla de la multiplicación para obtener la probabilidad de que se produzcan los cinco sucesos). Éste es el numerador del cociente de verosimilitudes.

Consideremos ahora la verosimilitud de observar estos genotipos si *1F10* y *NF1* no estuvieran ligados ( $\theta = 0,5$ ). Según esta hipótesis, hay transmisión independiente de los alelos en *1F10* y *NF1*. El padre podía transmitir cualquiera de las cuatro combinaciones posibles (*N1*, *N2*, *n1* y *n2*) con la misma probabilidad (1/4). La probabilidad de tener cinco hijos con los genotipos observados sería entonces de  $(1/4)^5 = 1/1.024$ . Esta verosimilitud es el denominador del cociente de verosimilitudes. El cociente de verosimilitudes es entonces  $1/32$  dividido por  $1/1.024$ , o 32. Así, los datos de esta genealogía nos dicen que el ligamiento en  $\theta = 0,0$  es 32 veces más probable que la ausencia de ligamiento.

Si tomamos el logaritmo común de 32, hallamos que la puntuación LOD es 1,5, todavía muy inferior al valor de 3,0 que suele aceptarse como prueba de ligamiento. Para demostrar un ligamiento, tendríamos que examinar datos de otras familias. Es posible sumar las puntuaciones LOD obtenidas de familias individuales para obtener una cifra total. (Obsérvese que, matemáticamente, la suma de puntuaciones LOD equivale a multiplicar las posibilidades de ligamiento en cada familia y luego realizar el logaritmo del resultado. Se trata de un nuevo ejemplo del uso de la regla de la multiplicación para evaluar la probabilidad de una aparición concomitante.)

Supongamos que tuvo lugar una recombinación en la meiosis, produciendo III-5, el quinto hijo de la generación III (esto es, conservaría el mismo genotipo marcador, pero estaría afectada por la enfermedad). Este suceso es imposible según la hipótesis de que  $\theta = 0,0$ , por lo que el numerador del cociente de verosimilitudes es cero y la puntuación LOD de  $\theta = 0,0$  es  $-\infty$ . No obstante, es posible que los loci marcador y patológico sigan estando ligados, pero con una frecuencia de recombinación superior a cero. Probemos, por ejemplo, la hipótesis de que  $\theta = 0,1$ . Esta hipótesis predice que el alelo de la enfermedad, *N*, se transmitirá con el alelo marcador 2 el 90% de las veces y con el alelo marcador 1 el 10% (esto es, cuando se produce una recombinación). Siguiendo el mismo razonamiento, el alelo normal, *n*, se transmitirá con el alelo marcador 1 el 90% de las veces y con el alelo marcador 2 el 10%. Como en el ejemplo anterior,



Genealogía con *NF1* en la que se ha tipado el polimorfismo *1F10* de cada miembro. Los genotipos marcadores se indican debajo del número de cada individuo en la genealogía.

(Continúa)



CUADRO 8-1

## Estimación de las puntuaciones LOD en el análisis de ligamiento (cont.)

el padre puede transmitir el alelo normal o el alelo patológico con la misma probabilidad (0,5) a cada hijo. Así, la probabilidad de heredar el alelo patológico con el alelo marcador 2 (haplotipo  $N_2$ ) es  $0,5 \times 0,90 = 0,45$ , y la probabilidad de heredar el alelo patológico con el alelo marcador 1 (haplotipo  $N_1$ ) es  $0,5 \times 0,1 = 0,05$ . La probabilidad de heredar el alelo normal con el marcador 1 ( $n_1$ ) es 0,45 y la probabilidad de heredar el alelo normal con el marcador 2 ( $n_2$ ) es 0,05. En cada caso, pues, la probabilidad de recibir una no recombinación ( $N_2$  o  $n_1$ ) es 0,45 y la probabilidad de recibir una recombinación ( $N_1$  o  $n_2$ ) es 0,05. Sabemos que cuatro de los individuos de la generación III son no recombinantes y que cada uno de estos sucesos tiene una probabilidad de 0,45. Sabemos que un individuo es recombinante y que la probabilidad de este suceso es 0,05. La probabilidad de que se den cuatro no recombinaciones y una recombinación en la generación III se obtiene aplicando la regla de la multiplicación:  $0,45^4 \times 0,05$ . Éste pasa a ser el numerador para el cálculo de la puntuación LOD. Como antes, el denominador (la verosimilitud de que  $\theta = 0,5$ ) es  $(1/4)^5$ . La puntuación LOD para  $\theta = 0,1$ , entonces, se obtiene mediante el  $\log_{10}[(0,45^4 \times 0,05)/(1/4)^5] = 0,32$ .

Para comprobar la hipótesis de que  $\theta = 0,2$ , volvemos a emplear el método que se acaba de esbozar, con  $\theta = 0,2$  en lugar de  $\theta = 0,1$ . Esto arroja una puntuación LOD de 0,42. Es lógico que la puntuación LOD para  $\theta = 0,2$  sea superior que para  $\theta = 0,1$ , porque sabemos que uno de los cinco individuos (0,2) de la generación III es recombinante. La aplicación de esta fórmula a una serie de posibles valores para  $\theta$  (0, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4 y 0,5) pone de manifiesto que 0,2 arroja la puntuación LOD más elevada, como sería de esperar:

$\theta$	0	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5
LOD	$-\infty$	0,32	0,42	0,36	0,22	0,0

A veces se ignora la fase de ligamiento de una genealogía. Por ejemplo, si los abuelos de la figura de arriba no se hubieran tipado, no conoceríamos la fase de ligamiento del padre de la generación II. Es igual de probable que sus haplotipos sean  $N_2/n_1$  o  $N_1/n_2$  (esto es, cada combinación tiene una probabilidad de 1/2). Así, debemos tener en cuenta las dos posibilidades. Si tiene los haplotipos  $N_2/n_1$ , los cuatro primeros hijos son no recombinantes, cada uno con una probabilidad de  $(1-\theta)/2$ , y el quinto hijo es recombinante, con una probabilidad de  $\theta/2$  (siguiendo el razonamiento antes esbozado). Según la hipótesis de que  $\theta = 0,1$ , la probabilidad total de que el padre tenga los haplotipos  $N_2/n_1$  y de que los cinco hijos tengan los genotipos observados es  $1/2(0,45^4 \times 0,05) = 0,001$ . Ahora hemos de tener en cuenta la fase alternativa (esto es, que el padre tenga los haplotipos  $N_1/n_2$ ). Aquí, los cuatro primeros hijos serían recombinantes, con una probabilidad de  $\theta/2$ , y sólo el quinto hijo sería no recombinante, con una probabilidad de  $(1-\theta)/2$ . La probabilidad de que el padre tenga los haplotipos  $N_1/n_2$  y de que los cinco hijos tengan los genotipos observados es  $1/2(0,45 \times 0,05^4) = 0,000001$ . Esta probabilidad es considerablemente inferior a la probabilidad de la fase anterior, lo cual tiene sentido cuando tenemos en cuenta que, según la hipótesis de ligamiento en  $\theta = 0,1$ , cuatro de cinco recombinantes es un resultado improbable. Ahora podemos considerar la probabilidad de cada fase de ligamiento en el padre sumando las dos probabilidades:  $1/2(0,45^4 \times 0,05) + 1/2(0,45 \times 0,05^4)$ . Éste pasa a ser

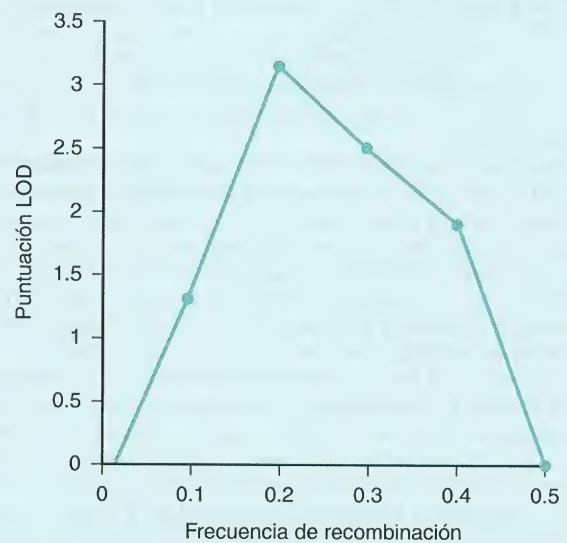
el numerador para el cálculo de la puntuación LOD. Como antes, el denominador (esto es, la probabilidad de que  $\theta = 0,5$ ) es simplemente  $(1/4)^5 = 1/1.024$ . Entonces, la puntuación LOD total para una fase de ligamiento desconocida a  $\theta = 0,1$  es  $\log_{10}[(1/2[0,45^4 \times 0,05] + 1/2[0,45 \times 0,05^4])/(1/1.024)] = 0,02$ . Como antes, podemos calcular las puntuaciones LOD para cada frecuencia de recombinación:

$\theta$	0	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5
LOD	$-\infty$	0,02	0,12	0,09	0,03	0,0

Obsérvese que todas las puntuaciones LOD son inferiores a las puntuaciones LOD correspondientes cuando se conoce la fase de ligamiento. Esto se debe al hecho de que una fase de ligamiento conocida ofrece información útil para obtener una estimación más exacta de los genotipos reales en la descendencia.

Con frecuencia, las puntuaciones LOD se representan frente a los valores de  $\theta$ , tal como se muestra en la figura de abajo. La puntuación LOD más elevada del gráfico es la estimación de máxima verosimilitud de  $\theta$ . Esto significa que se trata de la distancia más probable entre los dos loci analizados.

En la práctica, el análisis de los datos de ligamiento humano no es tan sencillo como en estos ejemplos. La penetrancia del gen causante de enfermedad puede ser incompleta, las frecuencias de recombinación difieren de un sexo a otro y el modo de herencia de la enfermedad puede ser dudoso. En consecuencia, los datos de ligamiento se analizan con uno de los diversos paquetes de software



La puntuación LOD (eje y) se representa frente a la frecuencia de recombinación (eje x) para demostrar la frecuencia de recombinación más frecuente para un par de loci.

informático disponibles como LIPED, MLINK o MERLIN. Muchos de estos paquetes permiten también realizar un mapeo multipunto, un método en el cual se calculan simultáneamente las ubicaciones de varios marcadores.

Hasta la década de 1980, los análisis de ligamiento tenían pocas posibilidades de éxito, dado que sólo había unas decenas de marcadores polimórficos útiles en todo el genoma humano. Así, era improbable que un gen causante de enfermedad estuviera situado lo bastante cerca de un marcador para arrojar un resultado de ligamiento significativo. Esta situación ha cambiado enormemente con la generación de miles de nuevos marca-

dores polimórficos (polimorfismos de la longitud de fragmentos de restricción [RFLP], número variable de repeticiones en tándem [VNTR] y polimorfismos por repeticiones cortas en tándem [STRP]; v. cap. 3). Gracias a la eficacia de las técnicas de genotipado y a la gran cantidad de marcadores, ahora es común mapear un gen causante de enfermedad con sólo unas semanas o meses de análisis de laboratorio y estadístico.



Para que sean útiles para el mapeo génico, los loci marcadores deben tener varias propiedades. En primer lugar, deben ser codominantes (esto es, los homocigotos deben ser distinguibles de los heterocigotos). Esto facilita la determinación de la fase de ligamiento. Los RFLP, STRP y los polimorfismos de nucleótido simple (SNP) (cuadro 8-2) cumplen este criterio, pero no así algunos de los tipos más antiguos de marcadores, como los grupos sanguíneos ABO y Rh (v. cap. 3). En segundo lugar, los loci marcadores deben ser numerosos para que sea probable un ligamiento estrecho con el gen causante de en-

fermedad. En estos momentos hay identificados muchos miles de marcadores de todo el genoma, por lo que este requisito está perfectamente satisfecho. En la actualidad cada cromosoma está saturado de marcadores (fig. 8-5). Por último, los loci marcadores son especialmente útiles cuando son altamente polimórficos (esto es, cuando el locus tiene muchos alelos diferentes en la población). Un grado elevado de polimorfismo garantiza que la mayoría de los progenitores serán heterocigóticos para el locus marcador, lo que facilita establecer la fase de ligamiento en las familias. Normalmente, los STRP tienen

#### CUADRO 8-2

#### El Proyecto Genoma Humano

El Proyecto Genoma Humano es una de las empresas más publicitadas y ambiciosas de la historia de la investigación biomédica. Iniciado en octubre de 1990, este proyecto de 15 años tenía tres objetivos principales: un mapa de marcadores genéticos, un mapa físico y la secuencia completa de 3.000 millones de pares de bases del genoma humano.

El mapa de marcadores se completó en las primeras etapas del proyecto y en la actualidad incluye muchos miles de polimorfismos distribuidos por todo el genoma. Incluyen RFLP, VNTR y STRP. De media, puede hallarse un polimorfismo útil a intervalos muy inferiores a 1 cM. Así, es posible encontrar un marcador estrechamente ligado a prácticamente cualquier gen causante de enfermedad. Además de estos polimorfismos, se han identificado varios millones de SNP en todo el genoma. Los SNP son variantes de una única base que individualmente son menos polimórficas que un STRP o VNTR. Sin embargo, presentan una tasa de mutación inferior a la de estos polimorfismos y son especialmente adecuadas para el procesamiento automático computarizado (p. ej., chips de DNA; v. cap. 3). Por tanto, han aportado una utilidad extra al mapa genético humano.

El segundo objetivo, un mapa físico de los sitios marcados únicos (STS, del inglés *single tagged sites*) distribuidos a intervalos de 100 kb por todo el genoma, también se ha cumplido. Estas señales físicas eran inestimables en los experimentos de clonación posicional, en los cuales se empleaban para situar una serie de secuencias de DNA (p. ej., las insertas en vectores de clonación como los cromosomas artificiales de levadura (YAC), los cromosomas artificiales bacterianos [BAC] o los cósmidos) en un orden relativo.

El objetivo final, la secuencia completa del genoma, ha sido el más difícil de todos y se ha perseguido en los sectores público y privado. La empresa de financiación pública empezó estableciendo un marco de segmentos clonados superpuestos de DNA humano. Normalmente, estos segmentos de DNA, que se clonaron en vectores como BAC y cromosomas artificiales del bacteriófago P1 (PAC), tenían un tamaño del orden de entre 100 y 200 kb. La determinación de las superposiciones exactas y las ubicaciones cromosómicas de estos segmentos conllevaba problemas técnicos formidables, y en este sentido, el mapa físico de STS fue una ayuda considerable. A continuación, cada segmento de DNA se descompuso en pequeños fragmentos de restricción y se secuenció, y los datos resultantes se introdujeron en una base de datos de acceso público. En cambio, la empresa de financiación privada empezó con segmentos de DNA mucho más pequeños (de varias kilobases de tamaño), clonados en vectores plásmidos. Cada uno de estos pequeños fragmentos fue secuenciado e investigado para detectar superposiciones con el fin de ensamblar la secuencia mayor de DNA utilizando los datos disponibles públicamente.

En febrero de 2001, ambos grupos anunciaron que habían completado aproximadamente el 90% de la secuencia de DNA eucromático humano (esto es, la parte de DNA que contiene genes). En la primavera de 2003, exactamente 50 años después de que Watson

y Crick describieran por primera vez la estructura del DNA, se desveló la secuencia completa, con un alto grado de exactitud y una tasa de error inferior a 1 de cada 10.000 pb.

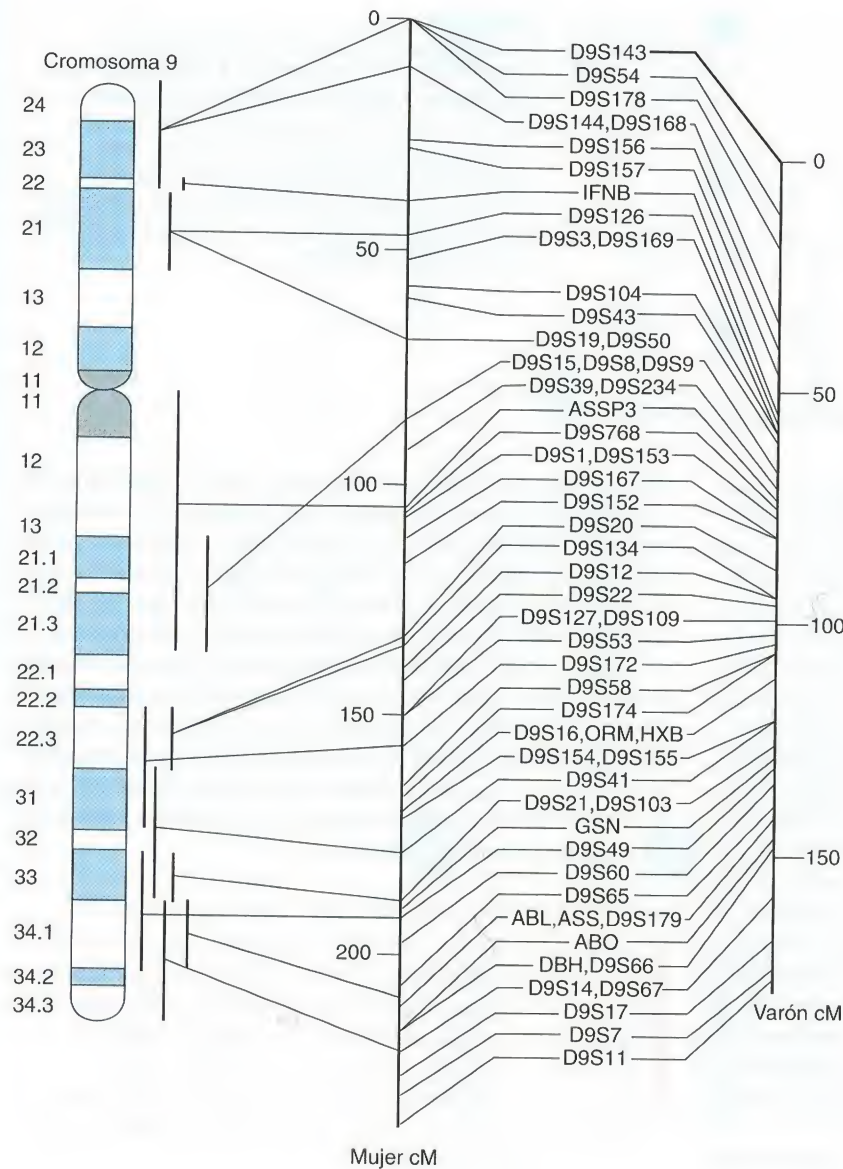
La conclusión de este proyecto está arrojando numerosos beneficios. Muchas veces los proyectos de mapeo génico pueden completarse en cuestión de semanas gracias a los densos mapas de marcadores disponibles gratuitamente. La clonación posicional, antaño la pesadilla de los laboratorios genéticos, es ahora mucho más factible debido a los mapas físicos y secuencias de DNA existentes. La cantidad de tiempo necesario para identificar genes a través de la clonación posicional y otros métodos sigue reduciéndose, y el número de genes causantes de enfermedad que se han ubicado de esta manera crece año tras año. La clonación de estos genes arroja importantes beneficios: diagnóstico genético mejorado, potencial de manufacturar productos génicos mediante técnicas de DNA recombinante y tratamiento mejorado con fármacos más específicos o terapia génica (v. cap. 13).

Probablemente, la secuencia genómica completa arroje resultados y beneficios previsible e imprevisibles. El hecho de disponer de una secuencia completa está acelerando enormemente la identificación y caracterización de todos los genes humanos. Constituye el plano genético definitivo de la especie humana. También es bastante posible que las grandes extensiones de DNA no codificante nos sorprendan con perspectivas anteriormente desconocidas de nuestra biología y orígenes.

La misma tecnología empleada para secuenciar el genoma humano se ha aplicado a decenas de otros organismos: virus y bacterias médicamente significativos, cereales importantes para la agricultura como el arroz y el maíz, así como organismos relevantes de experimentación como la levadura, las moscas de la fruta, los ratones y las ratas. Las similitudes entre los genes de estos organismos y los humanos nos han ayudado a entender la naturaleza de muchos genes humanos.

Es un error creer que la finalización de la secuencia del genoma humano es el final de una época de investigación. La secuencia genómica, aun teniendo un valor inmenso, no es más que una larga hebra de nucleótidos. El desafío será utilizar esta vasta fuente de información para identificar genes, comprender su regulación y expresión y caracterizar las numerosas y complejas interacciones entre los genes y el entorno que en última instancia originan los fenotipos. Además, la secuencia genómica pública original representó, para cada región del genoma, la secuencia de un solo individuo. (Debido al alto grado de similitud de los genes y sus ubicaciones cromosómicas en todos los humanos, esta única secuencia tiene una gran utilidad para localizar e identificar genes.) La secuenciación completa del DNA de numerosos individuos, que acaba de empezar de verdad, nos aportará información sobre las diferentes susceptibilidades a la enfermedad génica. Así, la secuencia del genoma humano representa el principio, y no el final, de una época de investigación biológica fructífera y emocionante.




**FIGURA 8-5**

Mapa genético del cromosoma 9, que muestra las ubicaciones de un gran número de marcadores polimórficos. Dado que las tasas de recombinación suelen ser mayores en la meiosis femenina, las distancias entre marcadores (en centimorgans) son mayores en las mujeres que en los varones.

(De Attwood J, Chiano M, Collins A, et al. CEPH consortium map of chromosome 9. *Genomics*. 1994;19:203-14.)

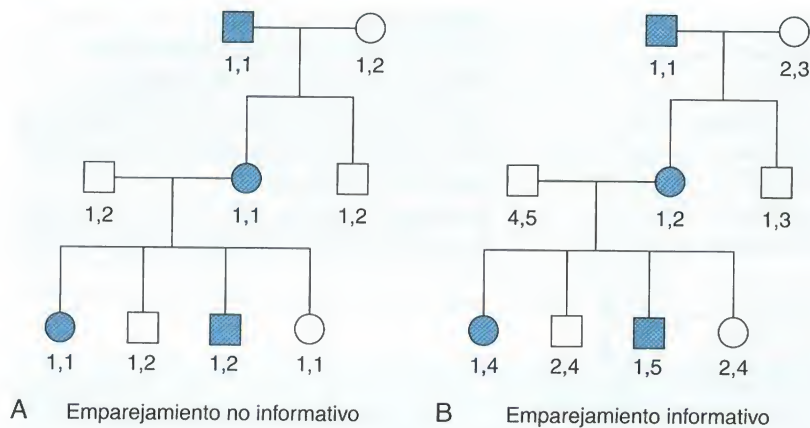
muchos alelos y son fáciles de analizar; por tanto, resultan especialmente adecuados para el mapeo genético.

Un ejemplo ilustra este último punto. Consideremos la genealogía de la figura 8-6A. El varón afectado es un homocigoto para un locus marcador de dos alelos que está estrechamente ligado al locus de la enfermedad. La esposa del hombre es una heterocigota para el locus marcador. Su hija afectada es homocigota para el locus marcador. En función de estos genotipos, es imposible determinar la fase de ligamiento en esta generación, por lo que no podemos predecir qué hijos estarán afectados por el trastorno y cuáles no. El emparejamiento de la generación I se denomina **emparejamiento no informativo**. En cambio, en la misma familia se ha tipado un locus marcador con seis alelos (v. fig. 8-6B). Dado que la madre de la generación I tiene dos alelos que difieren de los del padre afectado, ahora es posible determi-

nar que la hija afectada en la generación II ha heredado el alelo causante de enfermedad en la misma copia del cromosoma que contiene el alelo marcador 1. Al haberse casado con un hombre que tiene los alelos 4 y 5, podemos predecir que todos los hijos que reciban el alelo 1 de ella estarán afectados y que quienes reciban el alelo 2 no lo estarán. Las excepciones se deberán a la recombinación. Este ejemplo demuestra el valor de los marcadores altamente polimórficos para el análisis de ligamiento y el diagnóstico de la enfermedad genética (v. cap. 13).

**Para que sean útiles en el mapeo genético, los marcadores ligados deben ser codominantes, numerosos y altamente polimórficos. Un alto grado de polimorfismo en el locus marcador aumenta la probabilidad de que los emparejamientos sean informativos.**



**FIGURA 8-6**

En esta familia se está aislando un gen causante de enfermedad autosómica dominante. **A**, Se ha tipado un polimorfismo marcador de dos alelos con ligamiento estrecho en cada miembro de la familia, pero no puede determinarse la fase de ligamiento (emparejamiento no informativo). **B**, Se ha tipado un polimorfismo por repeticiones cortas en tándem (STRP) en cada miembro de la familia y ahora puede determinarse la fase de ligamiento (emparejamiento informativo).

La disponibilidad de muchos marcadores altamente polimórficos en todo el genoma ayuda a los investigadores a delimitar la ubicación de un gen mediante la observación directa de las recombinaciones en las familias. Supongamos que se sabe que una serie de polimorfismos marcadores, denominados  $A$ ,  $B$ ,  $C$ ,  $D$  y  $E$ , están todos estrechamente ligados a un gen causante de enfermedad. En la familia que se muestra en la figura 8-7 se han tipado todos los marcadores y observamos que el individuo II-2 es portador de los alelos marcadores  $A_2$ ,  $B_2$ ,  $C_2$ ,  $D_2$  y  $E_2$  en la misma copia del cromosoma que contiene la mutación causante de enfermedad (fase de ligamiento). La otra copia (normal) de este cromosoma en el individuo II-2 contiene los alelos marcadores  $A_1$ ,  $B_1$ ,  $C_1$ ,  $D_1$  y  $E_1$ . En los individuos afectados en la generación III vemos indicios de dos recombinaciones. El individuo III-2 heredó claramente el alelo marcador  $A_1$  de su madre afectada (II-2), pero también heredó la mutación causante de enfermedad de la madre. Esto nos dice que se ha producido una recombinación (entrecruzamiento) entre el marcador  $A$  y el gen causante de enfermedad. Así, ahora sabemos que la región del cromosoma situada entre el marcador  $A$  y el telómero no puede contener el gen causante de enfermedad.

Observamos otra recombinación en el gameto transmitido al individuo III-5. En este caso, el individuo heredó los marcadores  $D_1$  y  $E_1$ , pero también la mutación causante de enfermedad de II-2. Esto indica que se ha producido un entrecruzamiento entre el locus marcador  $D$  y el locus causante de enfermedad. Ahora sabemos que la región situada entre el marcador  $D$  y el centrómero (incluyendo el marcador  $E$ ) no puede contener el locus causante de enfermedad. Así, estas dos recombinaciones clave nos han permitido delimitar sustancialmente la región que contiene el locus causante de enfermedad. Análisis adicionales en otras familias podrían delimitar la ubicación aún en mayor medida, siempre que puedan observarse recombinaciones adicionales. De este modo, a menudo es posible delimitar la ubicación de un locus causante de enfermedad en una región con varios centimorgans de tamaño.

En ocasiones, un análisis de ligamiento arroja una puntuación LOD próxima a cero. Esto podría significar simplemente que las genealogías no son informativas (una puntuación LOD de cero indica que las verosimilitudes de ligamiento y no ligamiento son aproximadamente equivalentes, porque  $10^0 = 1$ ). No obstante, una puntuación LOD total de cero también puede producirse cuando un subconjunto de familias obtiene

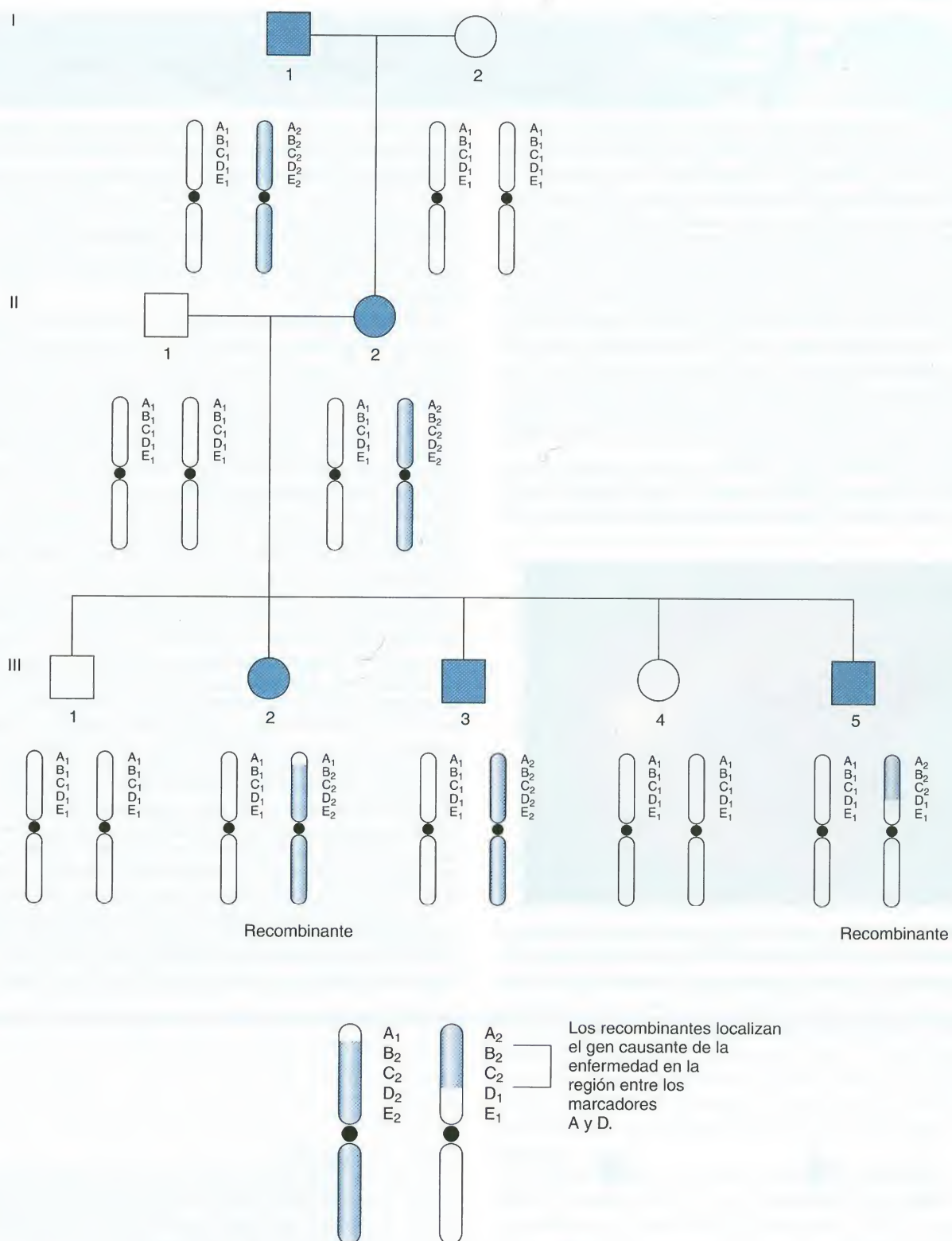
una puntuación LOD positiva (que indican ligamiento) y otro subconjunto, una puntuación LOD negativa (que indican ausencia de ligamiento). Este resultado sería indicativo de heterogeneidad de locus para la enfermedad en cuestión (v. cap. 4). Por ejemplo, la osteogénesis imperfecta de tipo I puede estar causada por mutaciones del cromosoma 7 o el cromosoma 17 (v. cap. 4). Un estudio de las familias con esta enfermedad podría revelar ligamiento con marcadores del cromosoma 17 en algunas familias y ligamiento con el cromosoma 7 en otras. El análisis de ligamiento ha ayudado a definir la heterogeneidad de locus en un gran número de enfermedades, entre las que se incluyen la retinitis pigmentosa, una importante causa de ceguera (comentario clínico 8-1).

**La observación directa de las recombinaciones entre los loci marcadores y el locus causante de enfermedad puede ayudar a delimitar el tamaño de la región que contiene el locus causante de enfermedad. Además, a veces el análisis de ligamiento revela que algunas familias afectadas demuestran ligamiento con marcadores en una región cromosómica determinada y otras no. Esto es un indicio de heterogeneidad de locus.**

### Desequilibrio de ligamiento: asociación no aleatoria de alelos en loci ligados

Dentro de las familias, normalmente un alelo de un locus marcador se transmitirá junto con el gen causante de enfermedad si el marcador y los loci patológicos están ligados. Por ejemplo, el alelo 1 de un marcador ligado de dos alelos podría ser concurrente al alelo de la enfermedad de Huntington (HD), situado en el cromosoma 4, de una familia. La relación es parte de la definición de ligamiento. Sin embargo, si en una serie de familias se examina el ligamiento entre la HD y el locus marcador, en algunas familias el alelo 1 será concurrente a la enfermedad y en otras lo será el alelo 2 del marcador (fig. 8-8). Esto es reflejo de dos cosas. En primer lugar, las mutaciones causantes de la enfermedad podrían haber aparecido en numerosas ocasiones en el pasado, a veces en una copia del cromosoma 4 que contienen el alelo marcador 1 y otras en una copia del cromosoma 4 que contiene el alelo marcador 2. En segundo lugar, aun cuando la enfermedad tiene su origen en una sola mutación original, los entrecruzamientos que se producen con el tiempo desembocarán en una recombinación de



**FIGURA 8-7**

Familia en la que se han tipado los marcadores A, B, C, D y E y se ha evaluado su ligamiento con una mutación causante de enfermedad autosómica dominante. Como se explica en el texto, se observa recombinación entre el locus de la enfermedad y el marcador A en el individuo III-2 y entre el locus de la enfermedad y el marcador D en el individuo III-5.





## COMENTARIO CLÍNICO 8-1

**Retinitis pigmentosa: un trastorno genético caracterizado por heterogeneidad de locus**

La retinitis pigmentosa (RP) describe un grupo de defectos retinianos hereditarios que en su conjunto constituyen la causa hereditaria más frecuente de ceguera humana, afectando a 1 de cada 3.000 o 4.000 personas. Los primeros signos clínicos de RP se observan cuando las células fotorreceptoras de los bastones empiezan a morir, causando ceguera nocturna. Las amplitudes del electroretinograma (ERG) de los bastones están reducidas o ausentes. Con la muerte de las células de los bastones, otros tejidos empiezan a degenerar también. Los conos retinianos mueren y los vasos que irrigan las membranas retinianas empiezan a atenuarse. Esto provoca una reducción de la visión diurna. Los pacientes desarrollan visión en túnel y la mayoría están legalmente ciegos para los 40 años de edad. El nombre de *retinitis pigmentosa* proviene de los pigmentos que se depositan en la superficie retiniana a medida que se acumulan las alteraciones anatomopatológicas. La RP no se puede prevenir ni curar, pero hay indicios de que es posible ralentizar su progreso en cierto grado mediante el aporte complementario de vitamina A en la alimentación.

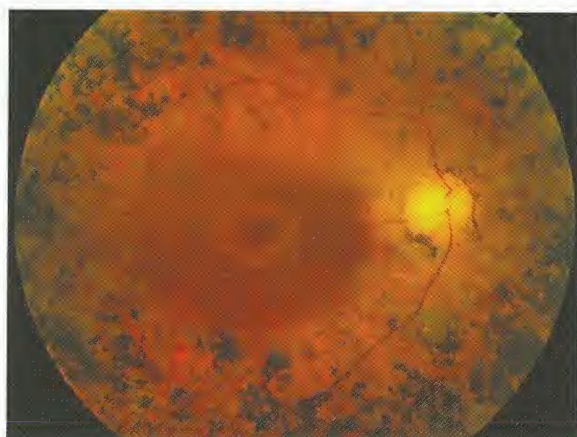
Se sabe que la RP se hereda en diferentes familias siguiendo un patrón autosómico dominante, autosómico recesivo o recesivo ligado al cromosoma X. Estos modos de herencia representan aproximadamente el 30-

40%, 50-60% y 5-15% de los casos de RP, respectivamente. Además, un pequeño número de casos están causados por mutaciones mitocondriales, y una forma de RP tiene su origen en la aparición mutua de mutaciones en dos loci diferentes (*periferina/RDS* y *ROM1*, que codifican componentes estructurales de las membranas de la papila del segmento exterior fotorreceptor). Este modo de herencia se denomina **digénico**. Estudios genéticos han demostrado que las mutaciones de cualquiera de 45 genes diferentes pueden causar RP, lo que convierte esta enfermedad en un ejemplo de heterogeneidad de locus.

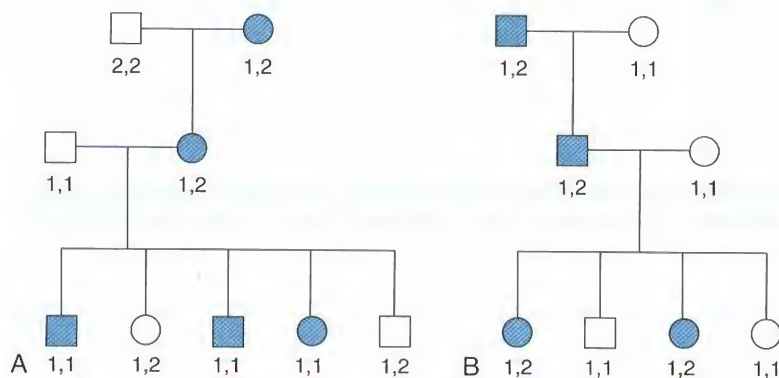
Un análisis de ligamiento inicial mapeó una forma autosómica dominante de RP en el brazo largo del cromosoma 3. Fue un hallazgo significativo, porque el gen *RHO*, que codifica la rodopsina, también se había mapeado en esta región. La rodopsina es la molécula absorbente de luz que inicia el proceso de transducción de señal en las células fotorreceptoras de los bastones. Así, *RHO* era un gen candidato lógico (v. texto) de la RP. Se realizó un análisis de ligamiento utilizando un polimorfismo situado dentro de *RHO*, y se obtuvo una puntuación LOD de 20 para una frecuencia de recombinación de cero en una amplia genealogía irlandesa. Posteriormente se ha demostrado que más de 100 mutaciones diferentes de *RHO* causan RP, lo que confirma el papel de este locus en la etiología de la enfermedad. Se estima que las mutaciones de *RHO* representan el 25% de los casos de RP autosómica dominante y en torno al 10% de la totalidad de los casos de RP.

Estudios adicionales han identificado mutaciones en genes implicados en numerosos aspectos diferentes de la degeneración retiniana. Algunos de estos genes codifican proteínas que intervienen, por ejemplo, en la transducción visual (p. ej., rodopsina, la subunidad  $\alpha$  de la proteína de canal activada por cationes del guanosina monofosfato cíclico [cGMP] de los bastones y las subunidades  $\alpha$  y  $\beta$  de la cGMP fosfodiesterasa de los bastones), la estructura de los fotorreceptores (p. ej., *periferina/RDS* y *ROM1*), y el transporte proteínico retiniano (p. ej., *ABCR*). Otros genes se han implicado en síndromes que incluyen la RP como una de las manifestaciones. Por ejemplo, la RP está presente en la amaurosis congénita de Leber (ACL), el trastorno visual hereditario más frecuente en los niños. Aproximadamente entre el 10 y el 20% de las personas con RP padecen síndrome de Usher, que tiene varios subtipos y normalmente cursa también con disfunción vestibular y sordera neurosensorial. Otro 5% de los casos de RP se dan como parte del síndrome de Bardet-Biedl, en el cual también se observan retraso mental y obesidad.

En conjunto, los 45 genes identificados hasta la fecha como causantes de la RP representan en torno al 60% de los casos. Sin duda, estudios adicionales de este trastorno genéticamente heterogéneo descubrirán otros, aumentando aún más nuestros conocimientos de la etiología de este trastorno.



Fotografía del fondo de ojo que ilustra los grupos de depósitos de pigmento y la atenuación de los vasos sanguíneos retinianos en la retinitis pigmentosa. (Por cortesía del Dr. Donnell J. Creel, University of Utah Health Sciences Center.)



**FIGURA 8-8**

**A**, En esta familia, el alelo 1 de un polimorfismo marcador está en fase de ligamiento con el alelo causante de enfermedad (esto es, ambos alelos se encuentran en la misma copia del cromosoma 4). **B**, En una segunda familia, el alelo 2 del mismo polimorfismo marcador está en fase de ligamiento con el alelo causante de enfermedad. Esta diferencia entre las familias puede ser reflejo de una recombinación anterior entre el locus marcador y el locus causante de enfermedad o de la aparición de dos mutaciones diferentes en los antepasados de las dos familias.



alelos marcadores y patológicos. Así, un alelo causante de enfermedad y un alelo marcador ligado estarán asociados dentro de familias, pero no necesariamente entre familias. En otras palabras, si examinamos un locus marcador y un locus causante de enfermedad en una amplia serie de familias de una población, no esperamos necesariamente que un alelo marcador específico esté asociado a la mutación causante de enfermedad en la mayoría de las familias restantes.

No obstante, a veces observamos una asociación preferente de un alelo marcador específico y el alelo causante de enfermedad en una población. Con esto queremos decir que el haplotipo cromosómico consistente en un alelo marcador y el alelo causante de enfermedad está presente con mayor frecuencia de lo que cabría esperar en función de las frecuencias de los dos alelos en la población. Supongamos, por ejemplo, que el alelo causante de enfermedad tiene una frecuencia de 0,1 en la población y que las frecuencias de los dos alelos (denominados 1 y 2) del locus marcador son de 0,4 y 0,6, respectivamente. Suponiendo una independencia estadística entre los dos loci (esto es, **equilibrio de ligamiento**), la regla de la multiplicación predeciría que la frecuencia poblacional del haplotipo que contiene el alelo causante de enfermedad y el alelo marcador 1 sería de  $0,1 \times 0,4 = 0,04$ . Mediante la obtención de información de la familia, podemos contar directamente los haplotipos en la población. Si hallamos que la frecuencia real de este haplotipo es de 0,09 en lugar del 0,04 predicho, se ha infringido la suposición de independencia, lo que indica una asociación preferente del alelo marcador 1 con el alelo patológico. Esta asociación de alelos en loci ligados se denomina **desequilibrio de ligamiento**.

La figura 8-9 ilustra cómo puede producirse un desequilibrio de ligamiento. Imaginemos dos loci marcadores que están ligados al locus de la distrofia miotónica en el cromosoma 19. El marcador B está estrechamente ligado, a menos de 1 cM de distancia. El ligamiento del marcador A es menos estrecho, con una distancia de unos 5 cM. Dado que cada uno de estos loci marcadores tiene dos alelos (denominados 1 y 2), hay cuatro posibles combinaciones de alelos marcadores en los dos loci, tal como se muestra en la figura 8-9. Cuando una nueva mutación de la distrofia miotónica aparece por primera vez en una población, sólo está presente en una copia del cromosoma, en este caso, el que contiene la combinación de marcadores  $A_1B_2$ . A medida que la mutación (el alelo) causante de enfermedad se transmite a través de múltiples generaciones, se producen entrecruzamientos entre ésta y los dos marcadores. Dado que el locus patológico está más estrechamente ligado al marcador B que al marcador A, habrá menos entrecruzamientos entre el alelo causante de enfermedad y el marcador B. En consecuencia, el alelo causante de enfermedad está presente en el 90% de los cromosomas que contienen  $B_2$  y en el 72% de los cromosomas que contienen  $A_1$ . El grado de desequilibrio de ligamiento es más fuerte entre el marcador B y el alelo causante de enfermedad que entre éste y el marcador A. Obsérvese también que tanto el alelo  $A_1$  como el  $B_2$  siguen estando positivamente asociados al alelo causante de enfermedad, porque cada alelo marcador tiene una frecuencia mucho más baja (50%) en la población de individuos que no presentan el alelo causante de enfermedad (v. fig. 8-9). Si transcurre un número suficiente de generaciones, la recombi-

nación eliminará las asociaciones alélicas por completo y los loci presentarán un equilibrio de ligamiento.

Dado que el desequilibrio de ligamiento es una función de la distancia entre los loci, puede emplearse para ayudar a inferir el orden de los genes en los cromosomas. El desequilibrio de ligamiento presenta una ventaja respecto al análisis de ligamiento en el sentido de que es reflejo de la acción de las recombinaciones que han tenido lugar durante decenas o centenares de generaciones anteriores (esto es, el número de generaciones que han transcurrido desde que la mutación causante de enfermedad apareciera por primera vez en una población). El análisis de ligamiento, en cambio, está limitado a las recombinaciones que pueden observarse directamente sólo en las últimas generaciones. En consecuencia, rara vez hay recombinantes suficientes en una serie de familias para mapear un gen en una región de menos de varios centimorgans mediante el análisis de ligamiento, mientras que el análisis del desequilibrio de ligamiento a veces puede mapear un gen en un intervalo de 0,1 cM o inferior. Sin embargo, el desequilibrio de ligamiento puede estar influido por las fuerzas evolutivas, como la selección natural o la deriva genética, que han actuado durante la historia de una población. Por ejemplo, algunos loci del complejo mayor de histocompatibilidad del cromosoma 6 (v. cap. 9) están desequilibrados, posiblemente porque ciertas combinaciones alélicas confieren una ventaja selectiva para la inmunidad a algunas enfermedades.

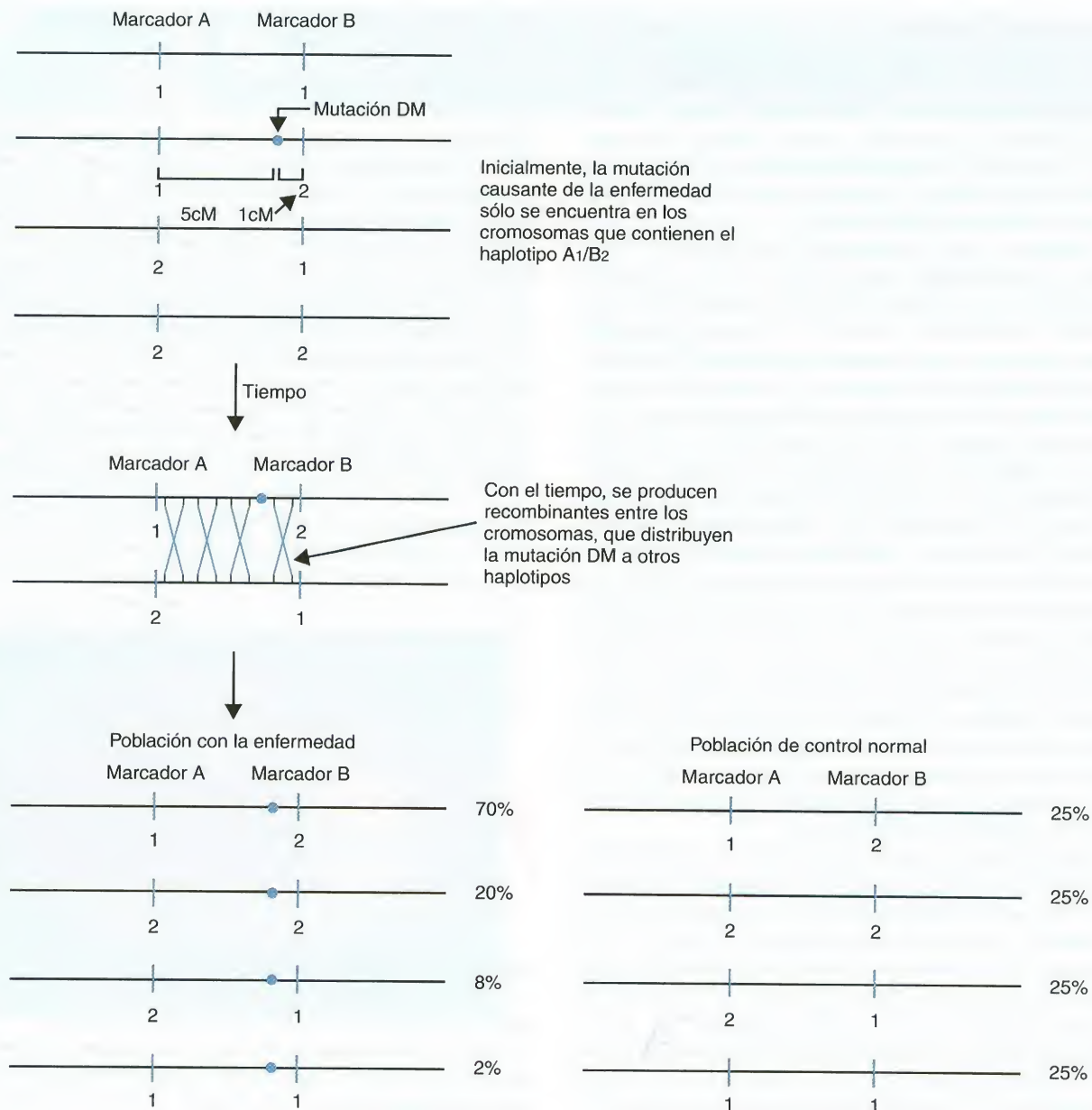
**El desequilibrio de ligamiento es la asociación no aleatoria de alelos en loci ligados. El desequilibrio de ligamiento entre loci disminuye con el tiempo como resultado de la recombinación. Puede emplearse para inferir el orden de los genes en los cromosomas.**

### Ligamiento y asociación en las poblaciones

Los fenómenos del ligamiento y la asociación a veces se confunden. El **ligamiento** se refiere a las posiciones de los loci en los cromosomas. Cuando dos loci están ligados, las combinaciones específicas de alelos de estos loci se transmitirán juntas en las familias, porque están ubicadas juntas en el mismo cromosoma. Pero, como en el ejemplo de la HD que se da antes, las combinaciones específicas de alelos que se transmiten juntos pueden variar de una familia a otra. La **asociación**, por otro lado, alude a la relación estadística entre dos rasgos en la **población general**. Los dos rasgos aparecen juntos en el mismo individuo con más frecuencia de lo que cabría esperar de la casualidad.

Como se acaba de comentar, los alelos de dos loci ligados pueden estar *asociados* en una población (desequilibrio de ligamiento, que es una forma de asociación). En este caso, una asociación poblacional puede llevar al mapeo de un gen causante de enfermedad. Un ejemplo es el de la hemocromatosis hereditaria, un trastorno autosómico recesivo descrito en el capítulo 7. Un estudio de asociación reveló que el 78% de los pacientes con hemocromatosis tenían el alelo  $A_3$  del locus A del antígeno leucocitario humano (HLA) (en el cap. 9 se describe más profundamente el sistema del HLA), mientras que este alelo sólo estaba presente en el 27% de los sujetos no afectados (controles). La fuerte asociación estadística llevó a



**FIGURA 8-9**

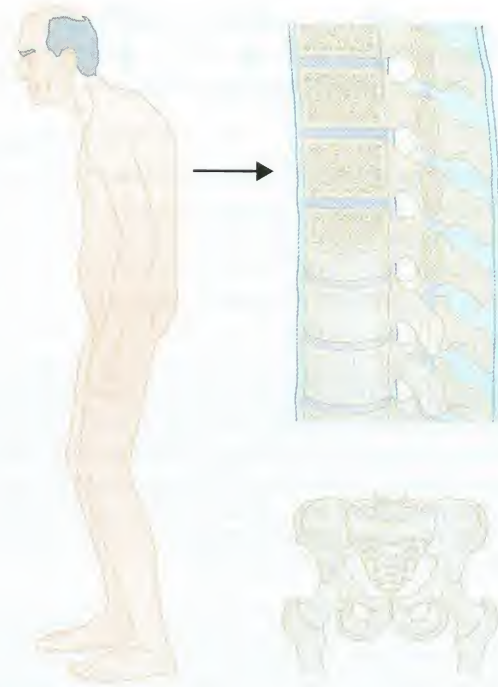
Desequilibrio de ligamiento entre el locus de la distrofia miotónica (*DM*) y dos loci ligados, *A* y *B*. La mutación *DM* aparece por primera vez en el cromosoma con el haplotipo *A*<sub>1</sub>*B*<sub>2</sub>. Después del transcurso de varias generaciones, la mayoría de los cromosomas que contienen la mutación *DM* siguen teniendo el haplotipo *A*<sub>1</sub>*B*<sub>2</sub>, pero, como resultado de la recombinación, la mutación *DM* también está presente en otros haplotipos. Dado que el haplotipo *A*<sub>1</sub>*B*<sub>2</sub> está presente en el 70% de los cromosomas *DM*, pero sólo en el 25% de los cromosomas normales, hay un desequilibrio de ligamiento entre *DM* y los loci *A* y *B*. Puesto que el locus *B* está más cerca de *DM*, presenta un mayor desequilibrio de ligamiento con *DM* que el locus *A*.

realizar análisis de ligamiento con polimorfismos del HLA y condujo al mapeo del principal gen causante de hemocromatosis en una región de varios centimorgans del cromosoma 6. El gran tamaño de esta región dificultaba la localización exacta de un gen concreto. Posteriormente se utilizó el desequilibrio de ligamiento para delimitar la región a aproximadamente 250 kb, lo que permitió la rápida identificación de un gen de tipo *HLA* (*HFE*), en el cual una sola mutación es responsable de la gran mayoría de los casos de hemocromatosis hereditaria. La asociación entre este gen causante de hemocromatosis y el locus ligado *HLA-A* se debe probablemente a una reciente mutación causante de hemocromatosis que tuvo lugar en una

copia cromosómica que contenía el alelo *HLA-A*<sub>3</sub>. Dado que la mutación sólo apareció hace entre 50 y 100 generaciones, todavía se observa desequilibrio de ligamiento entre el alelo *HLA-A*<sub>3</sub> y la principal mutación causante de hemocromatosis.

Las asociaciones poblacionales también pueden tener su origen en una relación causal entre un alelo y un trastorno patológico. Un ejemplo de este tipo de asociación viene dado por la espondilitis anquilosante, una enfermedad que afecta principalmente a la articulación sacroilíaca (fig. 8-10). La inflamación de los ligamentos provoca su osificación y, con el tiempo, la fusión de las articulaciones (anquilosis). El alelo *HLA-B*<sub>27</sub> está presente aproximadamente en el 90% de los




**FIGURA 8-10**

Espondilitis anquilosante causada por osificación de los discos, las articulaciones y los ligamentos de la columna vertebral. Obsérvese la postura característica.

(Modificado de Mourad LA. *Orthopedic Disorders*. St Louis: Mosby; 1991.)

americanos de ascendencia europea que sufren espondilitis anquilosante, pero sólo en el 5-10% de la población americana de ascendencia europea general. Dado que la incidencia poblacional de la espondilitis anquilosante es bastante baja (<1%), la mayoría de las personas que tienen el alelo *HLA-B27* no desarrollan la enfermedad. Sin embargo, quienes tienen el alelo *HLA-B27* presentan una probabilidad 90 veces mayor de desarrollar la enfermedad que quienes no lo tienen (esto es, el 9% de las personas con *HLA-B27* que aparecen en la tabla 8-1 sufren espondilitis anquilosante, y sólo alrededor del 0,1% de quienes no tienen el *HLA-B27* padecen la enfermedad). Debido a esta fuerte asociación, a veces se incluye la prueba de detección de *HLA-B27* como parte del diagnóstico de la espondilitis anquilosante. Se cree que la espondilitis anquilosante es un trastorno autoinmune, por lo que la asociación podría ser reflejo del hecho de que el sistema del HLA es un componente clave de la respuesta inmunitaria del cuerpo (v. cap. 9).

**TABLA 8-1**

Asociación entre la espondilitis anquilosante y el alelo *HLA-B27* en una población hipotética\*

<i>HLA-B27</i>	Espondilitis anquilosante	
	Presente	Ausente
Presente	90	1.000
Ausente	10	9.000

\*Esta tabla muestra que las personas con espondilitis anquilosante tienen muchas más probabilidades de tener el gen *HLA-B27* que los controles normales.

También se observa una asociación poblacional entre una variante nucleotídica en el locus *HLA-DQB1* y la diabetes de tipo 1 (v. cap. 12). Dado que la autoinmunidad es un factor en la etiología de la diabetes de tipo 1, probablemente existe una relación causativa entre el locus *HLA-DQB1* y una susceptibilidad elevada a esta forma de diabetes.

La asociación poblacional se refiere a la asociación no aleatoria de factores en el nivel de la población. Las asociaciones son distintas del ligamiento, que hace referencia a las posiciones de los loci en los cromosomas. El desequilibrio de ligamiento es un caso especial de asociación en el cual hay asociación no aleatoria de alelos específicos en los loci ligados.

### Mapeo génico por asociación: estudios de asociación genómica

Los recientes avances tecnológicos, entre los que se incluyen las micromatrices (v. cap. 3), han permitido a los investigadores buscar las asociaciones entre los fenotipos patológicos de las poblaciones y de miles a millones de loci marcadores distribuidos por todo el genoma. Normalmente, estos estudios de asociación genómica (GWAS, del inglés *genome-wide association studies*) incluyen la exploración de SNP, mediante una micromatriz, en una gran cantidad de casos afectados. Las micromatrices también se emplean para evaluar las variantes del número de copias (CNV, v. cap. 3), que pueden variar considerablemente entre los individuos. La frecuencia alélica de cada SNP en los casos se compara con la frecuencia alélica del mismo SNP en una muestra de personas no afectadas (controles). Si se observa una diferencia estadísticamente significativa entre las frecuencias de los SNP en los casos y en los controles, el SNP puede estar situado en un gen que contribuye a la susceptibilidad a la enfermedad o muy cerca del mismo. El propio SNP podría causar enfermedad, o estar en desequilibrio de ligamiento con una variante cercana que causa enfermedad. Cuando se tipan un millón de SNP, cada SNP está ubicado, de media, a sólo 3 kb del siguiente, por cuya razón es muy probable que el SNP esté situado cerca de una variante causante de enfermedad.

Los GWAS han sido especialmente útiles para descubrir genes que contribuyen a enfermedades comunes como la diabetes, los cánceres y la enfermedad cardíaca (cap. 12). Dado que estas enfermedades son el resultado de la acción de múltiples loci causantes de enfermedad, así como de factores no genéticos, en ocasiones el análisis de ligamiento ha sido ineficaz para detectar los loci. Los GWAS tienen la ventaja de que no es necesario realizar suposiciones sobre la biología de la enfermedad para escoger los genes que van a estudiarse: se prueban variantes situadas cerca de cada gen. De hecho, con frecuencia los resultados de un GWAS apuntan a nuevas vías biológicas cuya intervención en la enfermedad estudiada no se sospechaba antes. Además, no es necesario recoger datos familiares para detectar asociaciones en poblaciones (aunque pueden ser de utilidad). En su lugar, en los GWAS normalmente se utilizan casos y controles no relacionados, que son más fáciles de localizar y muestrear que familias enteras.

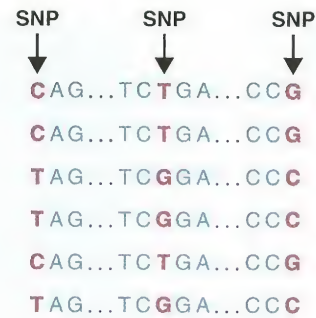
No obstante, los estudios de asociación deben interpretarse con cautela, porque muchas cosas pueden producir asociacio-



nes espurias entre una enfermedad y un posible factor de riesgo. Un ejemplo es la estratificación étnica en una población: ciertas enfermedades son más frecuentes en determinados grupos étnicos y las frecuencias alélicas también pueden diferir entre estos grupos debido a sus diferentes historias evolutivas. De este modo, si se comparan casos de enfermedad y controles sin emparejar correctamente para la etnicidad, podría hallarse una falsa asociación debida simplemente a las diferencias étnicas entre los dos grupos. Por ejemplo, la diabetes de tipo 2 (v. cap. 12) se ha estudiado extensamente en la población nativa americana Pima, donde la enfermedad es mucho más frecuente que entre los americanos de origen europeo. Se observó que la ausencia del haplotipo Gm3,5,13,14 de la inmunoglobulina G humana (abreviado aquí como Gm3) estaba estrechamente asociada a la diabetes de tipo 2 en los Pima. En un primer momento, esto permitió suponer que la ausencia de Gm3 podría estar implicada en la causa de la diabetes de tipo 2. Sin embargo, análisis posteriores revelaron que la proporción de ascendencia europea variaba sustancialmente entre los miembros de la población Pima, y que la frecuencia de Gm3 variaba también con el grado de ascendencia europea: el Gm3 está ausente en los Pima sin ascendencia europea, pero tiene una frecuencia del 65% en los europeos. Dado que la diabetes de tipo 2 es mucho menos frecuente en los europeos, la aparente asociación entre la diabetes de tipo 2 y la ausencia de Gm3 probablemente era consecuencia del grado de mezcla europea. Una vez que se tuvo en cuenta el grado de ascendencia europea de los sujetos del estudio, no se hallaron indicios de asociación.

Otros factores que pueden producir falsas asociaciones son la definición imprecisa del estado de enfermedad, tamaños muestrales insuficientes y el emparejamiento incorrecto de casos y controles para variables como la edad y el sexo. La imposibilidad de reproducir una asociación en múltiples poblaciones de estudio es un indicio de que la asociación puede ser no válida. Un ejemplo viene dado por una asociación que se observó, pero no se replicó de manera generalizada, entre el alcoholismo y un polimorfismo situado cerca del locus receptor de la dopamina D<sub>2</sub>. Además, puesto que un GWAS típico compara muchos miles de marcadores en casos y controles, una pequeña proporción de marcadores parecerán estar asociados a la enfermedad sólo por casualidad. Para tener esto en cuenta, y corregirlo, se emplean métodos estadísticos.

Aunque normalmente el GWAS incorpora entre 500.000 y un millón de SNP distribuidos por todo el genoma, las poblaciones humanas pueden contener varias veces esta cifra de SNP. ¿Cómo podemos estar seguros de que el subconjunto de SNP utilizados en un GWAS representa adecuadamente todos los SNP del genoma? Para tratar este problema, los investigadores han aplicado el concepto del desequilibrio de ligamiento. Supongamos, por ejemplo, que se sabe que el nucleótido C de un SNP presenta un fuerte desequilibrio de ligamiento con el nucleótido T de un SNP cercano. Esto significa que, cuando una persona tiene el alelo C, casi siempre tiene también el alelo T (esto es, el haplotipo es C/T). Así, no es necesario tipar los dos SNP en casos y controles en un estudio: se supone que quienes tienen C en el primer SNP tienen T en el segundo. Mediante la identificación de conjuntos de SNP que presentan un fuerte desequilibrio, sólo es necesario tipar un miembro del conjunto (fig. 8-11). Esto puede reducir de



**FIGURA 8-11**

Se han examinado secuencias de DNA de la misma ubicación cromosómica en seis individuos (una copia cromosómica de cada uno). Los tres SNP polimórficos (flechas) de esta secuencia se muestran en rojo. Las otras bases de nucleótidos no varían entre los individuos. Debido al desequilibrio de ligamiento, los alelos C, T y G de los tres SNP aparecen juntos en las copias cromosómicas y los alelos T, G y C aparecen juntos en las otras copias cromosómicas. Así, sólo es necesario tipar uno de los SNP para saber qué alelo posee un individuo en los otros dos SNP.

manera sustancial el coste de un GWAS. Un proyecto a gran escala para identificar conjuntos de SNP con desequilibrio de ligamiento entre sí, el International Haplotype Map Project (HapMap), ha establecido patrones de desequilibrio de ligamiento para millones de SNP en los genomas de poblaciones africanas, asiáticas y europeas. A su vez, esto ha permitido a los investigadores centrar las búsquedas de genes en un número reducido de marcadores SNP altamente informativos en cualquier región del genoma humano.

**Los estudios de asociación genómica (GWAS) buscan la asociación, o el desequilibrio de ligamiento, entre una enfermedad y un marcador (o varios marcadores) analizando muchos miles de marcadores en todo el genoma. Normalmente esto se realiza mediante análisis de micromatrices (microarrays) de casos de enfermedad y controles no afectados. Como en todos los estudios de casos y controles, hay que prestar atención para evitar resultados artefactuales realizando un emparejamiento correcto de casos y controles.**

## MAPEO FÍSICO Y CLONACIÓN

El análisis de ligamiento nos permite determinar las distancias relativas entre los loci, pero no asigna ubicaciones cromosómicas específicas a los marcadores o genes causantes de enfermedad. El mapeo físico, que se ha llevado a cabo mediante varios métodos distintos, cumple este objetivo, y ha habido progresos considerables en el desarrollo de métodos de mapeo físico de alta resolución.

## Morfología cromosómica

Una manera sencilla y directa de mapear los genes causantes de enfermedad consiste en demostrar la existencia de una asociación uniforme con una anomalía citogenética, como puede ser una duplicación, delección u otra variación en el aspecto de un cromosoma. Estas anomalías podrían no tener consecuencias clínicas por sí mismas (por lo que servirían de marcador) o



ser la causa de la enfermedad. Dado que históricamente estos procedimientos son los más antiguos de los métodos de mapeo físico, los analizamos en primer lugar.

### Heteromorfismos

Un **heteromorfismo** es una variación en el aspecto de un cromosoma. Desde el punto de vista conceptual, los heteromorfismos son similares a los polimorfismos: se trata de variaciones naturales que aparecen entre individuos de las poblaciones. La diferencia radica en que los polimorfismos no son detectables al microscopio y los heteromorfismos sí.

Un ejemplo muy conocido de heteromorfismo es una región «desenrollada» (y, por tanto, alargada) del cromosoma 1, un rasgo infrecuente que se transmite de manera regular en las familias. En la década de 1960, un investigador llamado R. P. Donahue estaba practicando un análisis citogenético en sus propios cromosomas cuando halló que tenía este heteromorfismo. Estudió a otros miembros de su familia y descubrió que el heteromorfismo se transmitía en su familia en forma de rasgo mendeliano. Entonces tipó varios grupos sanguíneos de sus familiares. Halló que en su familia el heteromorfismo estaba perfectamente asociado al alelo A del grupo sanguíneo de Duffy. El análisis de ligamiento del locus de «desenrollamiento» y el locus de Duffy reveló que estaban estrechamente ligados, lo que llevó a la primera asignación de un gen a un autosoma específico.

Es necesario hacer hincapié en que los heteromorfismos, como los loci marcadores, no causan una variante o enfermedad génica, pero pueden estar asociados a ella en una familia, indicando así la ubicación del gen. Aunque estos heteromorfismos pueden ser útiles en el mapeo génico, no son muy habituales y, por tanto, sólo han sido de utilidad en algunos casos.

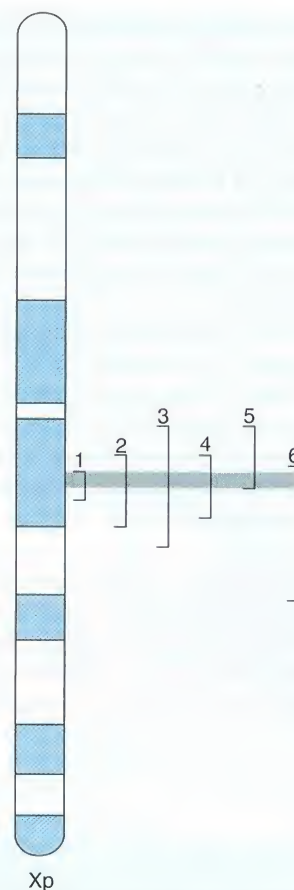
### Deleciones

En ocasiones, los cariotipos de pacientes con una enfermedad génica revelan deleciones de una región específica de un cromosoma. Esto representa un indicio definitivo de que el locus causante de la enfermedad podría encontrarse en la región suprimida. La extensión de la deleción puede variar entre los pacientes con la misma enfermedad. Para definir la región que está suprimida en todos los pacientes, y delimitar así la ubicación del gen, se comparan las deleciones de muchos pacientes (fig. 8-12). El mapeo de deleciones se ha empleado, por ejemplo, para localizar los genes responsables del retinoblastoma (v. caps. 4 y 11), los síndromes de Prader-Willi y Angelman (v. cap. 4) y el tumor de Wilms, un tumor renal infantil que puede tener su origen en mutaciones en el cromosoma 11. A diferencia de los heteromorfismos antes descritos, las deleciones de material genético son la causa directa de la enfermedad génica.

Obsérvese que estas deleciones sólo afectan a un miembro de la pareja de cromosomas homólogos, por lo que el paciente es heterocigótico para la deleción. Si una región lo bastante grande para ser visible al microscopio estuviera ausente en ambos cromosomas, normalmente produciría un trastorno mortal.

### Translocaciones

Como se comentó en el capítulo 6, con frecuencia las translocaciones cromosómicas equilibradas no afectan a su portador porque el individuo sigue teniendo una copia completa del material genético. No obstante, cuando una translocación inte-



**FIGURA 8-12**

Localización de un gen causante de enfermedad mediante mapeo de deleción. Se estudia una serie de deleciones superpuestas en la cual cada deleción produce el fenotipo de la enfermedad. La región común a todas las deleciones define la ubicación aproximada del gen.

rumpe un gen, puede producir enfermedad génica. Por ejemplo, después de que el análisis de ligamiento mapeara el gen *NF2* aproximadamente en el brazo largo del cromosoma 17, se obtuvo una localización más precisa con la identificación de dos pacientes, uno con una translocación equilibrada entre los cromosomas 17 y 22 y el otro con una translocación equilibrada entre los cromosomas 17 y 1. Los puntos de corte de estas translocaciones en el cromosoma 17 se situaron muy próximos entre sí, en la misma región señalada por el análisis de ligamiento. Fueron el punto de partida físico para los experimentos que posteriormente llevaron a la clonación del gen *NF1*.

Un ejemplo similar es el de las translocaciones observadas entre el cromosoma X y autosomas de mujeres con distrofia muscular de Duchenne (DMD). Dado que se trata de un trastorno recesivo ligado al cromosoma X mortal, las mujeres homocigóticas afectadas son infrecuentes. Se descubrió que el punto de corte de la translocación en el cromosoma X se encontraba en la misma ubicación (Xp21) en varias mujeres afectadas, lo que permitió suponer que la translocación interrumpía el gen de la DMD. Se demostró que éste era el caso y estas translocaciones fueron una ayuda considerable para el mapeo y la clonación del gen de la DMD. (Aunque estas mujeres también tenían un cromosoma X normal, éste estaba inactivado preferentemente, dejando sólo el cromosoma X como cromosoma activo.)



### Mapeo de la dosis mediante deleciones y duplicaciones

Cuando se produce una deleción en un cromosoma, es lógico que los productos proteicos codificados por los genes de la región suprimida sólo estén presentes en la mitad de la cantidad normal. Éste es el fundamento de un sencillo método denominado **mapeo de la dosis**. Por ejemplo, se observó que una reducción del 50% en el valor de la enzima adenilato cinasa estaba sistemáticamente asociado a una deleción en el cromosoma 9, lo que mapeó el gen de la adenilato cinasa en esta región cromosómica.

De igual modo, una duplicación de material cromosómico debería estar asociada a un aumento de los valores del producto génico. Al haber tres genes en lugar de dos, el aumento debería ser de aproximadamente un 50% por encima de lo normal. Esta forma de mapeo de la dosis se empleó para asignar el gen que codifica la superóxido dismutasa-1 (SOD-1) al brazo largo del cromosoma 21.

**Un gen puede mapearse físicamente en una región cromosómica mediante la asociación de variaciones citogenéticamente observables (heteromorfismos, translocaciones, deleciones, duplicaciones) a la expresión génica (incluyendo la presencia de enfermedad).**

### Cercando el gen: clonación posicional

A veces el producto génico responsable de una enfermedad génica se conoce antes de la identificación del propio gen. Éste fue el caso, por ejemplo, del polipéptido de la  $\beta$ -globina y la drepanocitosis. En estos casos es posible deducir la secuencia de DNA de la secuencia de aminoácidos del polipéptido; esta secuencia de DNA puede utilizarse para realizar una sonda con el fin de localizar el gen causante de la enfermedad. Este tipo de aproximación, en la cual se utilizan el producto génico y su funcionamiento para ubicar el gen, es un ejemplo de **clonación funcional**.

Sin embargo, es más frecuente que sólo dispongamos del resultado de un ligamiento que ha situado el gen causante de enfermedad en una región próxima al polimorfismo marcador ligado (las ubicaciones de estos marcadores se han determinado previamente [cuadro 8-3]). Debido a la limitada resolución del análisis de ligamiento, la región que contiene el locus causante de enfermedad puede tener varias megabases o más de longitud y contener fácilmente decenas de genes intercalados con DNA no codificante (fig. 8-13). Un procedimiento habitual consiste en empezar con un marcador ligado y luego sondear la región en torno al marcador para localizar e identificar el gen causante de enfermedad. Dado que este proceso empieza con un conocimiento aproximado de la posición del

CUADRO 8-3

#### Sondas y genotecas: su construcción y uso en el mapeo génico

Las sondas y genotecas desempeñan papeles fundamentales en el mapeo y la clonación de genes. Una genoteca es muy similar a una biblioteca, excepto en que está compuesta de fragmentos de DNA en lugar de libros.

Hay varios tipos de genotecas. El más general, la **genoteca genómica**, consiste en fragmentos de DNA que tienen su origen en una digestión por enzimas de restricción de la totalidad del DNA genómico. El DNA está parcialmente digerido, por lo que algunos sitios de reconocimiento están cortados y otros no. Esto da lugar a fragmentos que se superponen unos a otros. A continuación, estos fragmentos se clonan en vectores como fagos, cósmidos o cromosomas artificiales de levadura (YAC), mediante las técnicas de DNA recombinante descritas en el capítulo 3. Una genoteca genómica contiene todo el genoma humano: intrones, exones, potenciadores, activadores y las grandes extensiones de DNA no codificante que separan los genes.

Una genoteca de cDNA es mucho más limitada (y, por tanto, muchas veces más fácil de analizar); sólo contiene el DNA que corresponde a los exones. Se obtiene purificando el mRNA de un tejido específico, como puede ser el hígado o el músculo esquelético, y exponiéndolo luego a una enzima denominada **transcriptasa inversa**. Esta enzima copia el mRNA en la secuencia complementaria de cDNA correspondiente. La DNA polimerasa puede utilizarse posteriormente para convertir este DNA monocatenario en DNA bicatenario, después de lo cual se clona en un fago u otros vectores, como en la genoteca genómica. Los pasos de la elaboración de genotecas genómicas y de cDNA se resumen en la figura de abajo.

Otro tipo de genoteca es la **genoteca específica de un cromosoma**. Los cromosomas se clasifican según un método llamado **citometría de flujo**, que separa los cromosomas en función del porcentaje de pares de bases AT de cada uno. El resultado es una genoteca que en su mayor parte consiste de DNA de un solo cromosoma. Por

ejemplo, después de que el gen de la enfermedad de Huntington se mapeara en una región del brazo corto del cromosoma 4, se empleó una genoteca específica de ese cromosoma para delimitar la ubicación del gen.

Las genotecas se emplean para con frecuencia crear nuevos marcadores polimórficos. Por ejemplo, es posible obtener polimorfismos por repeticiones cortas en tándem a partir de genotecas construyendo una sonda que contenga múltiples secuencias de DNA repetidas (p. ej., múltiples repeticiones CA). Entonces se criba la genoteca con esta sonda para hallar los fragmentos que hibriden con ella. Estos fragmentos pueden probarse en una serie de individuos para ver si son polimórficos. A continuación, el polimorfismo puede mapearse en una ubicación específica utilizando técnicas de mapeo físico como en la **hibridación in situ** (v. cap. 6), en la cual se construye una sonda marcada que contiene la secuencia cebadora de la PCR adyacente al propio marcador. La ubicación cromosómica en la cual la sonda marca experimentalmente la hibridación (esto es, emparejamiento de bases de DNA complementarias) define la ubicación física aproximada del locus marcador.

Las sondas son también muy útiles para aislar genes causantes de enfermedad específicos. En este contexto, pueden hacerse de varias maneras. Si se ha identificado la proteína defectuosa (o parte de ella), puede emplearse la secuencia de aminoácidos de la proteína para deducir parte de la secuencia de DNA del gen. En general, una secuencia corta de DNA, de apenas 20 o 30 pb de longitud, es suficientemente distintiva para hibridar sólo con el cDNA del gen causante de enfermedad. Estas secuencias pueden sintetizarse en un instrumento de laboratorio para construir sondas de oligonucleótidos (v. cap. 3). Debido a la degeneración del código de DNA, es posible que más de un codón triplete especifique un aminoácido. Por esta razón, deben probarse diferentes combinaciones posibles de pares de bases. Estas combinaciones de sondas de oligonucleótidos



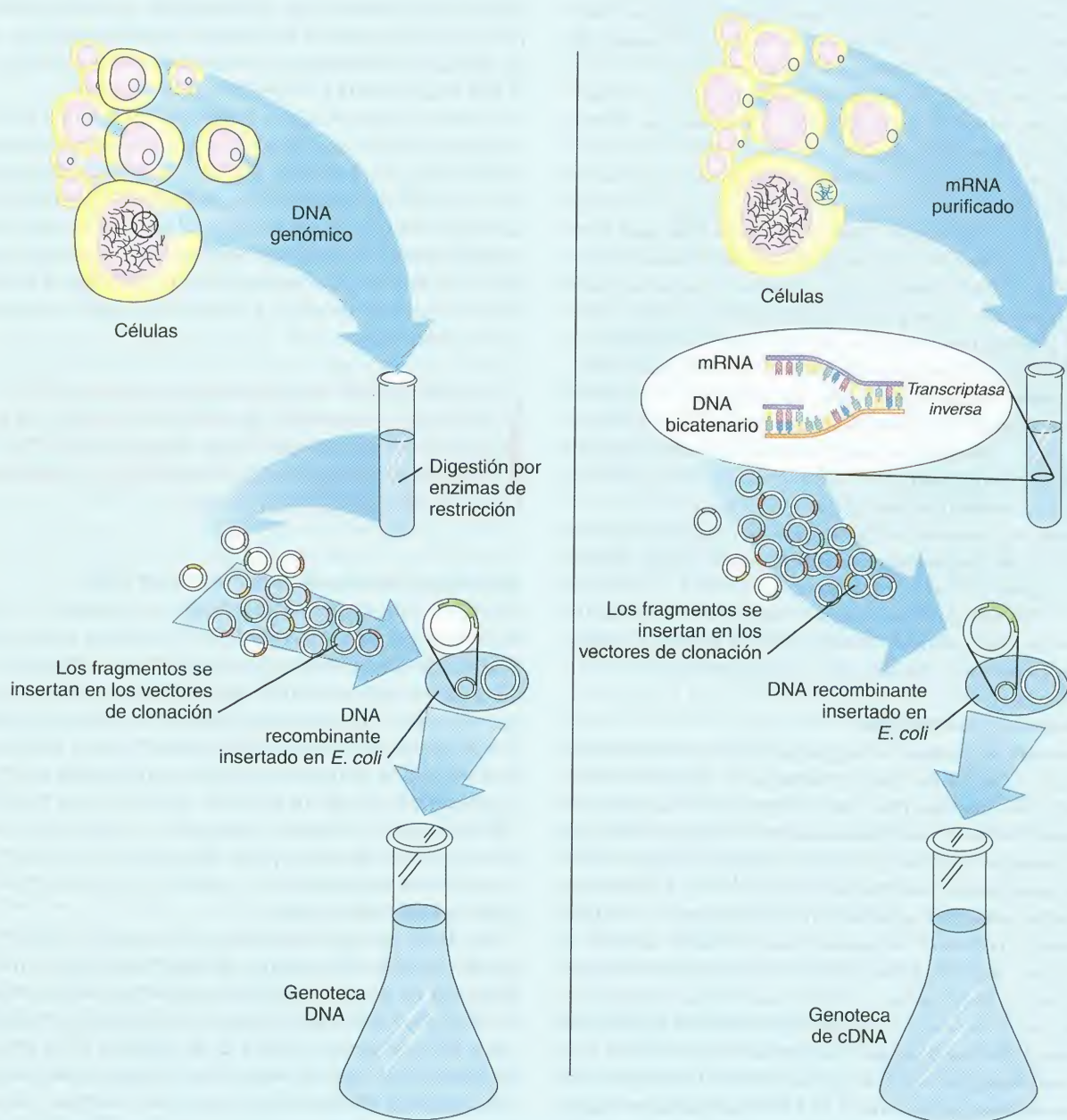
## CUADRO 8-3

## Sondas y genotecas: su construcción y uso en el mapeo génico (cont.)

se mezclan, y la mezcla se utiliza luego para sondear una genoteca (p. ej., una genoteca de cDNA). Cuando una de las sondas de oligonucleótidos de la mezcla se hibrida con un fragmento de la genoteca, se ha identificado una parte del gen deseado. Este fragmento puede mapearse usando las técnicas físicas mencionadas en el texto.

Muchas veces el investigador no conoce la secuencia del producto génico. En este caso, a veces es posible aislar el gen purificando el mRNA producido por tipos celulares especializados. Por ejemplo, los reticulocitos (eritrocitos inmaduros) producen

sobre todo polipéptidos de globina. El mRNA extraído de estas células puede convertirse en cDNA mediante la transcriptasa inversa, tal como se comentó antes, y luego utilizarse como sonda para hallar otros fragmentos del gen en una genoteca. En ocasiones es más fácil obtener mRNA de un animal de experimentación como el cerdo o un roedor. Debido a la similitud entre las secuencias de estos animales y los humanos, la sonda de origen animal suele hibridar correctamente con segmentos de una genoteca humana.

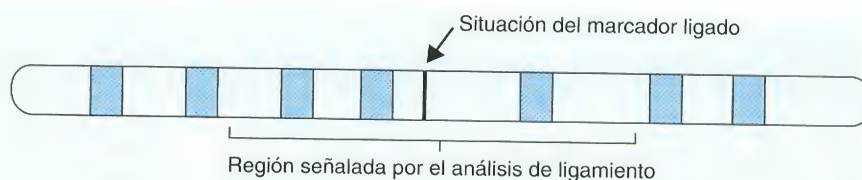


Creación de genotecas humanas. *Izquierda*, Una genoteca genómica total se crea utilizando una digestión parcial por enzimas de restricción de DNA humano y clonando luego los fragmentos en vectores como fagos, cósmidos o cromosomas artificiales de levadura (YAC). *Derecha*, Una genoteca de cDNA se construye purificando mRNA de un tejido y exponiéndolo a transcriptasa inversa para crear secuencias de cDNA, que luego son clonadas en vectores. (*E. coli*, *Escherichia coli*.)



**FIGURA 8-13**

En un análisis de ligamiento típico, se identifica un polimorfismo marcador que está estrechamente ligado al gen causante de enfermedad. La ubicación cromosómica del polimorfismo marcador se ha determinado mediante los ligamientos y mapeos físicos anteriores. La región que rodea el polimorfismo marcador puede contener hasta varias megabases de secuencias de DNA y cada uno de los genes presentes es un posible candidato a un gen causante de la enfermedad.



gen en un cromosoma, tradicionalmente se ha denominado **clonación posicional**.

Supongamos que conocemos la ubicación aproximada de un gen causante de enfermedad, determinada mediante análisis de ligamiento. La región que contiene el gen causante de enfermedad puede estar definida por la proporción de recombinación entre el gen y un polimorfismo marcador (normalmente de uno o varios centimorgans). A menudo sus límites están definidos por marcadores que no han sufrido una recombinación observable con el gen (v. fig. 8-7). El gen causante de enfermedad podría estar situado en cualquier lugar de esta región, así que la secuencia de DNA de la región debe analizarse y evaluarse para localizar exactamente la secuencia correspondiente al gen. Hasta bastante recientemente, se trataba de una tarea amedrentadora que podía requerir años de trabajo. Ahora que el genoma humano se ha secuenciado por completo (v. cuadro 8-2), el proceso de evaluación de secuencias de DNA puede avanzar mucho más rápido. La secuencia del genoma humano terminada está disponible en bases de datos informatizadas, por lo que muchas veces los investigadores exploran una región de interés simplemente accediendo a la secuencia de DNA adecuada en un ordenador.

Cuando exploramos la región de DNA que contiene un gen causante de enfermedad, ¿cómo sabemos cuándo hemos llegado al gen? Es necesario distinguir el DNA codificante (esto es, DNA que codifica proteínas) del DNA no codificante, y determinar la probable función de cada gen de la región. Con este fin pueden utilizarse varios procedimientos.

**DNA funcional y no funcional**

La mayor parte de nuestra secuencia de DNA no tiene función conocida y es improbable que contribuya a la aparición de enfermedad. Así, cuando buscamos alteraciones causantes de enfermedad, normalmente queremos centrarnos en el DNA que codifica proteínas o realiza funciones reguladoras importantes (esto es, secuencias potenciadoras o activadoras). Debido a su significación funcional, generalmente las secuencias de DNA codificante o regulador no pueden variar mucho durante el curso de la evolución. Esto significa que estas secuencias de DNA estarán conservadas, o tendrán secuencias similares de pares de bases, en muchas especies diferentes. En cambio, las secuencias de DNA no funcional probablemente cambian con rapidez y difieren de manera sustancial entre las especies. Es posible comparar las secuencias de DNA publicadas en algoritmos informáticos (v. más adelante) para distinguir el DNA funcional (conservado) del DNA no funcional (no conservado). En algunos casos puede construirse una sonda marcada con el segmento de DNA de interés y luego exponerla a DNA desnaturizado de otras especies a fin de determinar si las se-

cuencias de DNA son lo bastante similares para experimentar emparejamiento de bases complementarias con la sonda (esto se denomina humorísticamente *zoo blot*). Si la secuencia de DNA humano no está conservada, y, por tanto, probablemente no es funcional, hay menos probabilidades de que se produzca un emparejamiento de bases complementarias entre el DNA de la sonda y el DNA de otras especies.

Como se comenta en el capítulo 3, la mayoría de los dinucleótidos CG están metilados. Sin embargo, aproximadamente el 60% de los genes humanos contienen dinucleótidos CG no metilados (islas CG) en la región 5'. (Probablemente, la falta de metilación en la región 5' del gen lo hace más accesible para los factores de transcripción necesarios para la expresión activa.) Con frecuencia se ha utilizado la identificación de una serie de islas CG para determinar la situación de genes codificantes.

La identificación de secuencias de DNA que están altamente conservadas en múltiples especies, así como la identificación de islas CG no metiladas, son dos maneras de distinguir el DNA codificante o regulador (funcional) del DNA no funcional.

**Análisis informático de la secuencia de DNA**

El análisis informático, denominado investigación *in silico*, se ha convertido en un método eficaz y popular para la identificación de genes. Algoritmos informáticos sofisticados pueden examinar una secuencia de DNA para encontrar patrones que apuntan a un gen codificante (p. ej., sitios de inicio de la transcripción, codones finalizadores, límites intrón-exón). Este método se utilizó, por ejemplo, para ayudar a identificar y caracterizar uno de los genes de la poliquistosis renal adulta (*PKD1*; v. cap. 4). Además, a menudo estos algoritmos pueden reconocer los patrones típicos de genes que codifican clases concretas de proteínas (p. ej., factores de transcripción, proteínas transmembranarias).

Las bases de datos informáticas de secuencias de DNA conocidas también desempeñan un papel importante en la identificación de genes. Cuando se estudia una región específica de DNA para encontrar un gen, es habitual buscar similitudes entre las secuencias de DNA de la región y otras secuencias de DNA de la base de datos. Las secuencias de la base de datos podrían derivar de genes con una función conocida o patrones de expresión tisulares específicos. Supongamos, por ejemplo, que hemos empleado el análisis de ligamiento para identificar una región que contiene un gen que causa un trastorno del desarrollo como puede ser una malformación de las extremidades. Cuando evaluamos las secuencias de DNA de



la región, buscaremos similitudes entre una secuencia de DNA de esta región y una secuencia plausible de la base de datos (p. ej., una secuencia de un gen que codifica una proteína que interviene en el desarrollo óseo, como un factor del crecimiento fibroblástico). Dado que normalmente los genes que codifican productos proteicos similares tienen secuencias similares de DNA, una coincidencia entre la secuencia de nuestra región y una secuencia de la base de datos podría ser un indicio vital de que esta secuencia de DNA concreta forma parte del gen que causa la malformación de las extremidades.

Una base de datos informática que se emplea habitualmente en estas búsquedas consiste en pequeñas secuencias de DNA conocidas como **etiquetas de secuencia expresada** (EST, del inglés *expressed sequence tags*). Las EST se obtienen secuenciando varios centenares de pares de bases de los dos extremos de los clones de cDNA provenientes de una genoteca de cDNA (v. cuadro 8-3). Dado que estos clones están formados por DNA complementario al mRNA, las EST representan porciones de genes expresados. Con frecuencia sólo se expresan en determinados tejidos y en determinados momentos. El investigador puede buscar similitudes entre las secuencias de DNA de una región de interés y las EST que se sabe que están situadas en la misma región (y, posiblemente, se sabe que están expresadas en un tejido que concordaría con la enfermedad en cuestión). Esta estrategia se utilizó, por ejemplo, para identificar uno de los genes causantes de la enfermedad de Alzheimer (v. cap. 12).

La búsqueda de similitud no tiene por qué limitarse a genes humanos. En estos momentos, en bases de datos informáticas están disponibles las secuencias de DNA completas de más de dos decenas de organismos, entre los que se incluyen el chimpancé, el pollo, el ratón, la mosca de la fruta y la levadura. Con frecuencia, se observa una similitud secuencial con genes de función conocida en otros organismos como el ratón o incluso la levadura o bacterias. Dado que los genes con productos proteicos importantes tienden a estar muy conservados a lo largo de la evolución, la identificación de un gen similar en otro organismo puede aportar información importante sobre la función del gen en el ser humano. Por ejemplo, muchos de los genes implicados en la regulación del ciclo celular son muy similares en la levadura y en el ser humano (p. ej., partes del gen *NF1* y del gen de la levadura *IRA2*). En realidad, aproximadamente una tercera parte de los genes causantes de enfermedad identificados hasta la fecha tienen homólogos similares en la levadura. Estos genes y sus productos pueden manipularse fácilmente en organismos de experimentación, de manera que de sus funciones conocidas en estos organismos pueden extraerse conclusiones útiles sobre sus funciones en humanos. Varios genes humanos causantes de enfermedad importantes se han descubierto porque previamente se habían identificado genes candidatos similares en otros organismos (p. ej., el gen «del ojo pequeño» y la aniridia en el ratón, el gen «de la mancha» y el síndrome de Waardenburg en el ratón, los genes «manchados» y del síndrome del nevo de células basales de la *Drosophila* y el ratón, el gen del «ojo rosa» y el albinismo oculocutáneo de tipo 2 del ratón). Además de ofrecer perspectivas sobre los genes codificantes, las comparaciones de secuencias entre especies pueden revelar secuencias no codificantes altamente conservadas que contienen importantes elementos reguladores. Éstas también pueden contribuir al riesgo de enfermedad.

En la actualidad se emplean numerosas bases de datos y algoritmos informáticos para inferir si secuencias de DNA están situadas en genes. La posible función de un gen puede inferirse comparando su secuencia con la de otros genes humanos o no humanos con una función conocida.

### Cribado de mutaciones en la secuencia

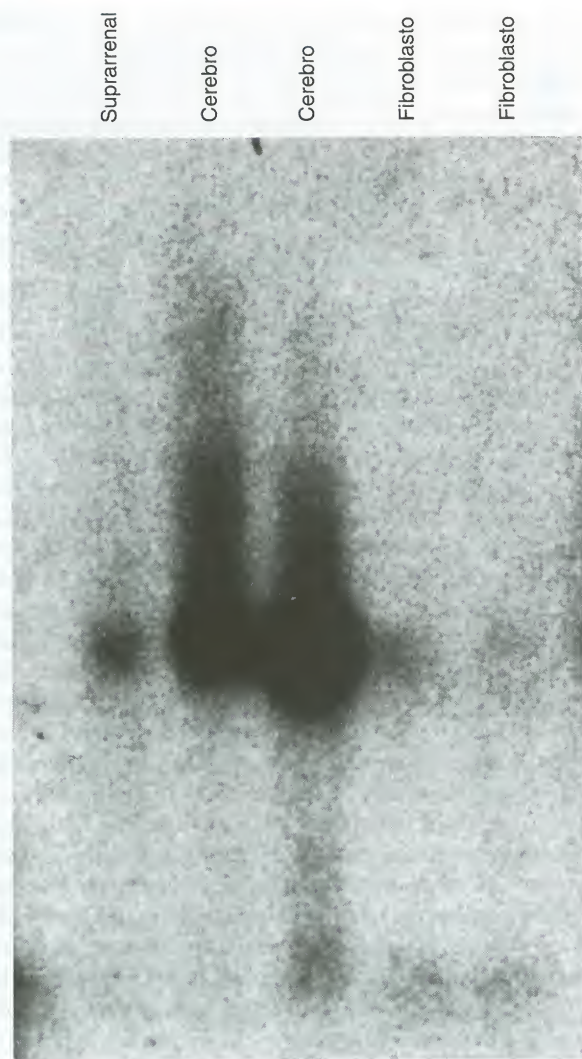
Una vez que se ha aislado una parte de DNA codificante, ésta puede examinarse para localizar mutaciones causantes de enfermedad, normalmente mediante secuenciación directa del DNA (v. cap. 3). Si una secuencia de DNA representa el gen causante de enfermedad, en los individuos con la enfermedad hay que hallar mutaciones que están ausentes en los individuos no afectados. A fin de ayudar a distinguir las mutaciones causantes de enfermedad de los polimorfismos que varían de manera natural entre los individuos, es especialmente útil comparar el DNA de los pacientes cuya enfermedad se debe a una mutación nueva con el DNA de sus progenitores no afectados. Mientras que un polimorfismo inocuo estará presente tanto en el hijo afectado como en los progenitores no afectados, una mutación responsable de la enfermedad en el hijo estará ausente en los progenitores. Este método resulta especialmente útil para identificar mutaciones en genes de enfermedades autosómicas dominantes de alta penetrancia como el *NF1*.

Otro tipo de mutación que puede analizarse es la delección submicroscópica (esto es, una delección demasiado pequeña para ser visible al microscopio). Las delecciones pequeñas pueden detectarse mediante la técnica de Southern (v. cap. 3). Una delección producirá un fragmento de restricción más pequeño de lo normal que migra con mayor rapidez a través de un gel. Las delecciones algo más grandes pueden detectarse con **electroforesis en gel de campo pulsante**, una variación de la técnica de Southern en la cual las digestiones son realizadas por enzimas de restricción que, al tener secuencias de reconocimiento infrecuentes, parten el DNA de manera infrecuente. Esto da lugar a fragmentos de restricción que pueden tener entre decenas y centenares de kilobases de longitud. Estos fragmentos son demasiado grandes para distinguirlos unos de otros mediante electroforesis en gel estándar, pero migrarán de maneras diferentes en función de su tamaño cuando la corriente eléctrica es pulsada en direcciones alternas a través del gel. Otros métodos, entre los que se incluye la hibridación fluorescente *in situ* (FISH; v. cap. 6), el análisis de micromatrices (que puede analizar polimorfismos de nucleótido simple o variantes del número de copias) o la amplificación múltiple de sondas dependientes de ligación (MLPA) (v. cap. 3) también pueden emplearse en algunos casos para detectar delecciones pequeñas.

### Estudios de expresión génica

Con el fin de ayudar a verificar que un gen es responsable de una enfermedad determinada, pueden estudiarse varios tejidos para determinar en cuáles está expresado el gen (esto es, transcrito en mRNA). Esto puede hacerse purificando el mRNA del tejido, colocándolo en una transferencia y probando su hibridación con una sonda creada a partir del gen. Este método, denominado **técnica de Northern** (fig. 8-14), es conceptualmente similar a la técnica de Southern, excepto en que se realiza una



**FIGURA 8-14**

Ejemplo de la técnica de Northern, que muestra la hibridación de una sonda de cDNA del gen *EVI2A* (un gen incrustado dentro de un intrón del gen *NF1*) con mRNA de la glándula suprarrenal, el cerebro y los fibroblastos. El resultado indica que *EVI2A* se expresa en el cerebro en un grado muy superior al de los otros dos tejidos.

(Por cortesía del Dr. Richard Cawthon, University of Utah Health Sciences Center.)

sonda de mRNA y no de DNA. Si el gen en cuestión causa la enfermedad, el mRNA puede expresarse en los tejidos que se sabe están afectados por la enfermedad (el mismo razonamiento se aplica al análisis de EST obtenidas a partir de genotecas de cDNA tisulares específicas). Por ejemplo, cabría esperar que el gen de la fenilalanina hidroxilasa (cuyas mutaciones pueden causar fenilcetonuria [PKU]) se expresara en el hígado, donde se sabe que se sintetiza esta hormona.

Las micromatrices (v. cap. 3) se utilizan cada vez más para estudiar la expresión génica. Se han creado micromatrices que contienen miles de secuencias de oligonucleótidos que representan los genes de interés y éstas pueden exponerse al mRNA de los tejidos relevantes para determinar en qué tejidos se expresan los genes específicos.

Otro estudio de expresión génica consiste en insertar la versión normal de la secuencia de DNA en una célula defec-

tuosa de una persona (o modelo animal) afectado mediante técnicas de DNA recombinante. Si la secuencia normal corrige el defecto, es muy probable que represente el gen de interés. Este método se ha utilizado, por ejemplo, para demostrar que las mutaciones del gen *CFTR* pueden causar fibrosis quística.

Para determinar si un gen contribuye a la causa de una enfermedad, una prueba fundamental es cribar el gen para detectar mutaciones que están presentes en las personas afectadas y ausentes en los controles no afectados. Otra prueba de que un gen ayuda a causar una enfermedad concreta consiste en demostrar que el mRNA correspondiente a ese gen se expresa en los tejidos asociados a la enfermedad o afectados por la misma.

### Genes candidatos

El proceso de búsqueda de genes puede acelerarse de manera considerable si se dispone de un **gen candidato**. Tal como indica su nombre, se trata de un gen cuyo producto proteínico conocido lo convierte en un candidato probable para la enfermedad en cuestión. Por ejemplo, los diversos genes del colágeno se consideraban candidatos lógicos para el síndrome de Marfan porque el colágeno es un componente importante del tejido conectivo. Sin embargo, el análisis de ligamiento realizado con marcadores del gen del colágeno en las familias con síndrome de Marfan arrojó invariablemente resultados negativos. Otro gen candidato se postuló cuando se identificó el gen que codifica la fibrilina 1 (*FBN1*) en el cromosoma 15. La fibrilina, como se comenta en el capítulo 4, también es un componente del tejido conectivo. El análisis de ligamiento había localizado el gen del síndrome de Marfan en el cromosoma 15, por lo que *FBN1* se convirtió en un candidato aún más probable. El análisis de las mutaciones de *FBN1* reveló que estaban invariablemente asociadas al síndrome de Marfan, lo que confirmó que estas mutaciones eran una causa de la enfermedad. Esta combinación de análisis de ligamiento para identificar la región que contiene un gen seguida de una búsqueda de genes candidatos plausibles en dicha región se denomina a veces método del **candidato posicional**.

Los genes candidatos son aquellos cuyas características (p. ej., producto proteico) indican que pueden ser responsables de una enfermedad génica. El análisis de los genes candidatos en una región que se sabe que contiene el gen causante de la enfermedad se denomina **método posicional de genes candidatos**.

Utilizando las técnicas descritas en este capítulo, se ha mapeado un número importante de genes causantes de enfermedad, muchos de los cuales también se han clonado. En la tabla 8-2 se dan algunos ejemplos.

Aunque los ejemplos de identificación de genes que se usan en este capítulo se han centrado en los trastornos mendelianos, los mismos métodos se emplean para identificar



TABLA 8-2

Ejemplos de genes causantes de enfermedad mendeliana conocidos que han sido mapeados y clonados\*

Enfermedad	Ubicación cromosómica	Producto génico
Deficiencia de $\alpha_1$ -antitripsina	14q32.1	Inhibidor de la proteasa sérica
$\alpha$ -Talasemia	16p13.3	Componente $\alpha$ -globina de la hemoglobina
$\beta$ -Talasemia	11p15.5	Componente $\beta$ -globina de la hemoglobina
Acondroplasia	4p16.3	Receptor del factor de crecimiento fibroblástico 3
Albinismo, oculocutáneo (tipo 1)	11q14-q21	Tirosinasa
Albinismo, oculocutáneo (tipo 2)	15q11-q12	Transportador de tirosina
Enfermedad de Alzheimer* (familiar)	14q24.3	Presenilina 1
	1q31-q42	Presenilina 2
	21q21	Proteína precursora amiloide $\beta$
Esclerosis lateral amiotrófica (familiar)	21q22.1	Superóxido dismutasa 1
Síndrome de Angelman	15q11-q13	Ubiquitina-proteína ligasa E3A
Ataxia-telangiectasia	11q22.3	Proteína de control del ciclo celular
Síndrome de Bloom	15q26.1	RecQ helicasa
Cáncer de mama (familiar)	17q21	Inhibidor tumoral BRCA1/proteína de reparación del DNA
	13q12.3	Inhibidor tumoral BRCA2/proteína de reparación del DNA
	22q12.1	Proteína de reparación del DNA CHEK2
Síndrome de Li-Fraumeni	17p13.1	Inhibidor tumoral P53
	22q12.1	Proteína de reparación del DNA CHEK2
Fibrosis quística	7q31.2	Regulador transmembranario de la fibrosis quística (CFTR)
Distrofia muscular de Duchenne/Becker	Xp21.2	Distrofina
Síndrome de Ehlers-Danlos*	2q31	Colágeno (COL3A1); este trastorno tiene numerosos tipos, la mayoría de los cuales están producidos por mutaciones de los genes del colágeno
Síndrome del cromosoma X frágil	Xq27.3	Proteína de unión al RNA FMR1
Ataxia de Friedreich	9q13	Proteína mitocondrial frataxina
Galactosemia	9p13	Galactosa-1-fosfato-uridiltransferasa
Hemocromatosis (adulta)*	6p21.3	Proteína de unión al receptor de transferrina
Hemofilia A	Xq28	Factor de coagulación VIII
Hemofilia B	Xq27	Factor de coagulación IX
Cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis	3p21.3	Proteína de reparación de los errores de emparejamiento del DNA MLH1
	2p22-p21	Proteína de reparación de los errores de emparejamiento del DNA MSH2
	2q31-q33	Proteína de reparación de los errores de emparejamiento del DNA PMS1
	7p22	Proteína de reparación de los errores de emparejamiento del DNA PMS2
	2p16	Proteína de reparación de los errores de emparejamiento del DNA MSH6
	14q24.3	Proteína de reparación de los errores de emparejamiento del DNA MLH3
Enfermedad de Huntington	4p16.3	Huntingtina
Hipercolesterolemia (familiar)	19p13.2	Receptor de LDL
LQT1*	11p15.5	Subunidad $\alpha$ del canal de $K^+$ cardíaco KCNQ1
LQT2	7q35-q36	Canal de $K^+$ cardíaco KCNH2
LQT3	3p21	Canal de $Na^+$ cardíaco SCN5A
LQT4	4q25-q27	Anquirina B
LQT5	21q22	Subunidad $\beta$ del canal de $K^+$ cardíaco KCNE1

(Continúa)



TABLA 8-2

Ejemplos de genes causantes de enfermedad mendeliana conocidos que han sido mapeados y clonados\* (cont.)

Enfermedad	Ubicación cromosómica	Producto génico
LQT6	21q22	Canal de K <sup>+</sup> cardíaco KCNE2
Síndrome de Marfan de tipo 1	15q21.1	Fibrilina 1
Síndrome de Marfan de tipo 2	3p22	Receptor de TGF- $\beta$ de tipo 2
Melanoma (familiar)*	9p21	Inhibidor tumoral inhibidor de la cinasa dependiente de ciclina
	12q14	Cinasa dependiente de la ciclina 4
Distrofia miotónica de tipo 1	19q13.2-q13.3	Proteincinasa
Distrofia miotónica de tipo 2	3q13.3-q24	Proteína del dedo de cinc
Neurofibromatosis de tipo 1	17q11.2	Inhibidor tumoral de neurofibromina
Neurofibromatosis de tipo 2	22q12.2	Inhibidor tumoral de Merlin (schwannomina)
Enfermedad de Parkinson (familiar)	4q21	Sinucleína $\alpha$
Enfermedad de Parkinson (autosómica recesiva de inicio temprano)	6q25.2-q27	Parkina
Fenilcetonuria	12q24.1	Fenilalanina hidroxilasa
Poliquistosis renal	16p13.3-p13.12	Proteína de membrana policistina 1
4q21-q23	Proteína de membrana policistina 2	
6p21-p12	Proteína de tipo receptor de fibrocistina	
Poliposis cólica (familiar)	5q21-22	Inhibidor tumoral APC
Retinitis pigmentosa* (más de 45 genes clonados hasta la fecha; aquí se muestran ejemplos representativos)	3q21-q24	Rodopsina
	11q13	Proteína de membrana de segmento exterior de bastón 1
	6p21.1	Periferina/RDS
	4p16.3	Fosfodiesterasa cGMP de fotorreceptor de bastón retiniano, subunidad $\beta$
	Xp21.1	Regulador de la GTPasa de la retinitis pigmentosa
Retinoblastoma	13q14.1-q14.2	Inhibidor tumoral pRB
Síndrome de Rett	Xq28	Proteína de unión metil CpG 2
Drepanocitosis	11p15.5	Componente $\beta$ -globina de la hemoglobina
Enfermedad de Tay-Sachs	15q23-q24	Hexosaminidasa A
Esclerosis tuberosa de tipo 1*	9q34	Inhibidor tumoral hamartina
Esclerosis tuberosa de tipo 2	16p13.3	Inhibidor tumoral tuberina
Enfermedad de Wilson	13q14.3-q21.1	ATPasa transportadora de cobre
Enfermedad de Von Willebrand	12p13.3	Factor de coagulación de Von Willebrand

\* Se han mapeado o clonado otros loci causantes de enfermedad.  
 APC, adenomatosis poliposa de colon; ATPasa, adenosina trifosfatasa; GMP, guanosina monofosfato; GTPasa, guanosina trifosfatasa; LQT, [síndrome del] intervalo QT largo; TGF, factor de crecimiento transformador.

genes que contribuyen a la causa de enfermedades comunes y complejas como la diabetes, la hipertensión y la enfermedad cardíaca. Dado que estas enfermedades están influidas por múltiples genes (tal como se comenta en el cap. 12), la identificación de genes tiende a ser especial-

mente complicada. No obstante, las técnicas descritas en este capítulo se están aplicando con un éxito considerable para localizar genes implicados en la aparición de enfermedades comunes que afectan a la mayoría de la población humana.



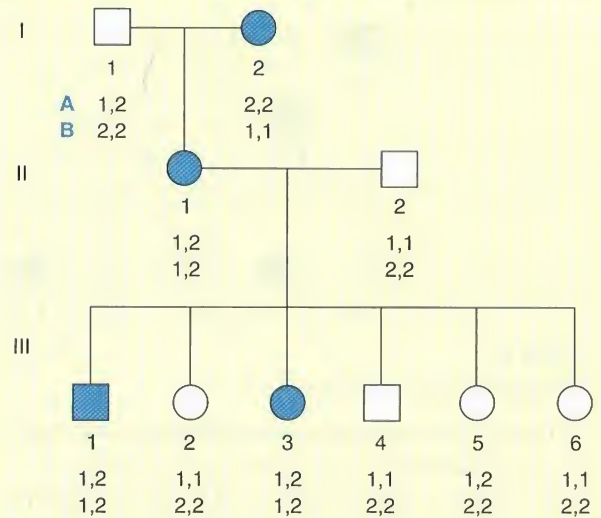
# Preguntas de estudio

- En la figura 8-15, una genealogía de una enfermedad autosómica dominante, se ha tipado un marcador STRP de cuatro alelos en cada miembro de la familia, tal como se muestra en la autorradiografía situada debajo de la genealogía. Determine la fase de ligamiento de la enfermedad y el locus marcador en el varón afectado de la generación II. En función de las meiosis que dieron lugar a los individuos de la generación III, ¿cuál es la frecuencia de recombinación del marcador y el locus de la enfermedad?
- En la genealogía de la enfermedad de Huntington de la figura 8-16, en la familia se han tipado dos marcadores de dos alelos, A y B. Los genotipos de cada marcador se muestran debajo del símbolo de cada miembro de la familia, con el genotipo del marcador A encima del genotipo del marcador B. Suponiendo que  $\theta = 0,0$ , ¿cuál es la puntuación LOD del ligamiento entre cada locus marcador y el locus de la enfermedad de Huntington?

- Interprete la siguiente tabla de puntuaciones LOD y frecuencias de recombinación ( $\theta$ ):

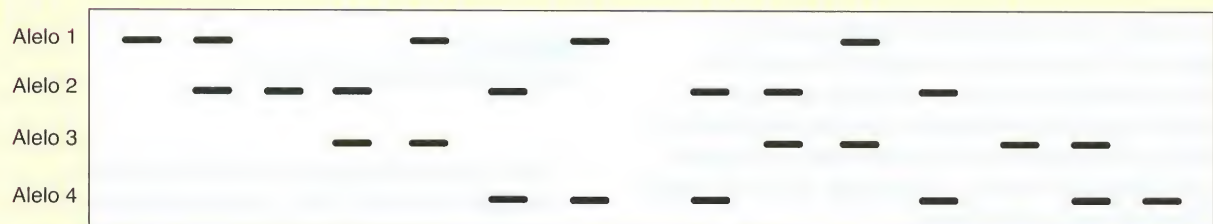
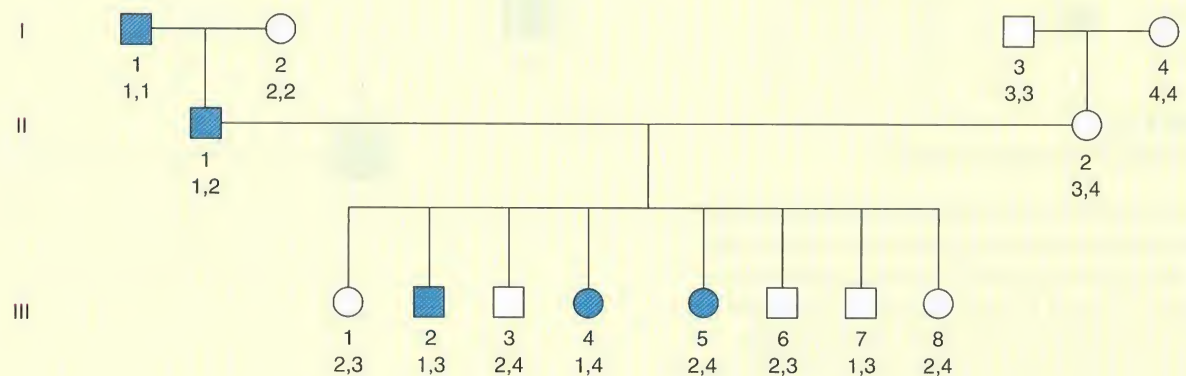
$\theta$	0,0	0,05	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5
lods	$-\infty$	1,7	3,5	2,8	2,2	1,1	0,0

- En la figura 8-17 se muestran dos genealogías de una enfermedad autosómica dominante. En las familias



**FIGURA 8-16**  
Genealogía para la pregunta de estudio 2.

se ha tipado un STRP de seis alelos. En función de los datos de estas familias, ¿cuál es la frecuencia de recombinación entre el locus marcador y el locus de la enfermedad? ¿Cuál es la puntuación LOD para el ligamiento entre los loci marcadores y de la enfermedad suponiendo que  $\theta = 0,0$ ?



**FIGURA 8-15**  
Genealogía para la pregunta de estudio 1.



## Preguntas de estudio

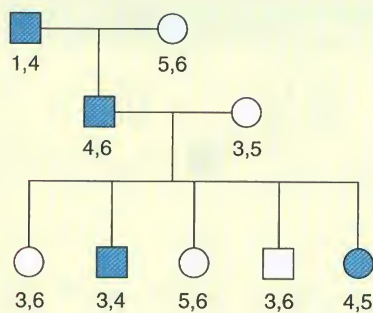


FIGURA 8-17

Genealogías para la pregunta de estudio 4.

5. Consideremos la genealogía de la figura 8-18, en la cual se transmite un gen autosómico recesivo y en cada miembro de la familia se ha tipado un STRP de cinco alelos. El estado de portador de cada individuo se ha determinado mediante un análisis enzimático independiente. ¿Cuál es la frecuencia de recombinación entre el STRP y el locus de la enfermedad?

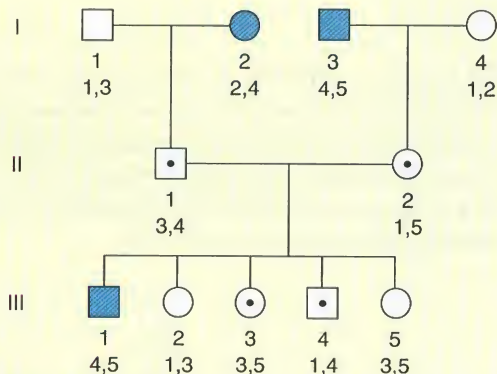


FIGURA 8-18

Genealogía para la pregunta de estudio 5.

6. En la genealogía de la figura 8-19 se transmite una enfermedad autosómica dominante. Un marcador de dos alelos se ha tipado en cada miembro de la familia. ¿Cuál es la frecuencia de recombinación para el marcador y el locus de la enfermedad? ¿Cuál es la puntuación LOD para una frecuencia de recombinación de 0,0? ¿Cuál es la puntuación LOD para una frecuencia de recombinación de 0,1?
7. La familia que se muestra en la genealogía de la figura 8-20 ha solicitado un diagnóstico genético. La enfermedad en cuestión se hereda siguiendo un patrón autosómico dominante. En los miembros de la familia se ha tipado un locus marcador de dos alelos con ligamiento estrecho. ¿Qué puede decir a la familia sobre los riesgos de sus hijos?
8. Explique las diferencias entre los conceptos de sintenia, ligamiento, desequilibrio de ligamiento y asociación.

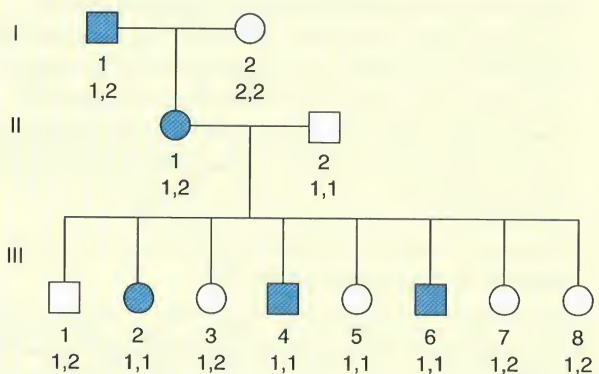
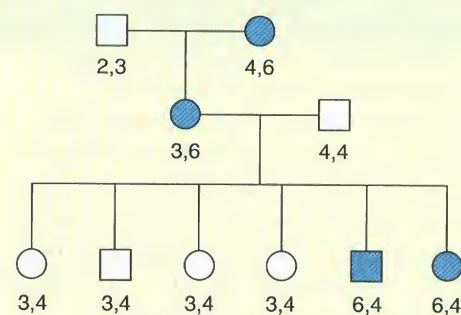


FIGURA 8-19

Genealogía para la pregunta de estudio 6.

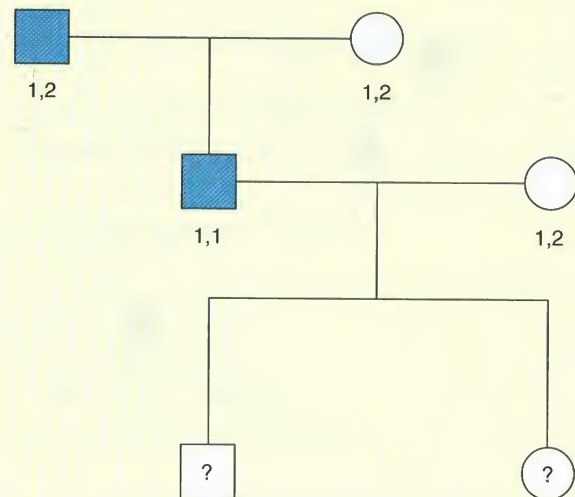


FIGURA 8-20

Genealogía para la pregunta de estudio 7.

9. Un estudio publicado no reveló desequilibrio de ligamiento entre *NF1* y un locus marcador con ligamiento estrecho. Explíquelo teniendo en cuenta que el gen *NF1* presenta una tasa elevada de mutaciones nuevas.



**Bibliografía recomendada**

- Altshuler D, Daly MJ, Lander ES. Genetic mapping in human disease. *Science*. 2008;322:881–8.
- Christensen K, Murray JC. What genome-wide association studies can do for medicine. *N Engl J Med*. 2007;356:1094–7.
- Collins FS, Morgan M, Patrinos A. The Human Genome Project: Lessons from large-scale biology. *Science*. 2003;300:286–90.
- Dawn Teare M, Barrett JH. Genetic linkage studies. *Lancet* 2005;366:1036–44.
- Frazer KA, Ballinger DG, Cox DR, et al. A second generation human. haplotype map of over 3. 1 million SNPs. *Nature*. 2007;449:851–61.
- Hartong DT, Berson EL, Dryja TP. Retinitis pigmentosa. *Lancet*. 2006;368:1795–809.
- Hirschhorn JN, Daly MJ. Genome-wide association studies for common diseases and complex traits. *Nat Rev Genet*. 2005;6:95–108.
- Hopper JL, Bishop DT, Easton DF. Population-based family studies in genetic epidemiology. *Lancet*. 2005;366:1397–406.
- International Human Genome Sequencing Consortium. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature*. 2004;431:931–45.
- Kennan A, Aherne A, Humphries P. Light in retinitis pigmentosa. *Trends Genet*. 2005;21:103–10.
- Morton NE. LODs past and present. *Genetics*. 1995;140:7–12.
- Ott J. Analysis of Human Genetic Linkage, 3.<sup>a</sup> ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1999.
- Palmer LJ, Cardon LR. Shaking the tree: Mapping complex disease genes with linkage disequilibrium. *Lancet*. 2005;366:1223–34.
- Pearson TA, Manolio TA. How to interpret a genome-wide association study. *JAMA*. 2008;299:1335–44.
- Venter JC, Adams MD, Myers EW, et al. The sequence of the human genome. *Science* 2001;291:1304–51.

**Recursos en Internet**

- Catalog of Published Genome-Wide Association Studies <http://www.genome.gov/26525384>
- Computational Biology at the Oak Ridge National Laboratory (contiene varios enlaces útiles para el análisis de secuencias de DNA y estructuras proteínicas) <http://compbio.ornl.gov/>
- Ensembl (ofrece secuencias de DNA y proteínas para humanos y otros organismos, junto con información descriptiva; incluye el algoritmo de análisis de secuencias BLAST) <http://www.ensembl.org/>
- Genamics (contiene centenares de enlaces con software para el análisis genético, incluyendo programas para analizar ligamientos, desequilibrios de ligamientos y variaciones de secuencias de DNA) <http://genamics.com/>
- GeneCards (base de datos de genes humanos y sus productos, con información sobre la función de cada producto génico) <http://bioinfo.weizmann.ac.il/cards/>
- International HapMap Project (base de datos pública con un millón de SNP genotipados en 270 individuos de cuatro poblaciones humanas) <http://www.hapmap.org/>
- National Center for Biotechnology Information (mapas de cromosomas y loci patológicos, con enlaces a otros sitios útiles sobre genómica como bases de datos de SNP) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/guide/human/>
- UCSC Genome Browser (contiene secuencias de referencia para los genomas de muchos organismos, junto con instrumentos útiles para el análisis de secuencias) <http://genome.ucsc.edu/>



# Capítulo 9

## INMUNOGENÉTICA

booksmedicos.org

Todos los días nuestros cuerpos se enfrentan a una formidable serie de invasores: virus, bacterias y muchos otros microorganismos causantes de enfermedad que tienen por objetivo superar nuestras defensas naturales. Estas defensas, denominadas colectivamente sistema inmunitario, consisten en un grupo variado de billones de células. El sistema inmunitario debe poder afrontar una multitud de microorganismos invasores y debe ser capaz de distinguir lo «propio» de lo «ajeno» con un alto grado de exactitud.

Como cabría esperar, la base genética del sistema inmunitario es compleja. El estudio de la genética del sistema inmunitario, denominado inmunogenética, se ha beneficiado considerablemente de los nuevos descubrimientos en el mapeo y la clonación de genes. La mayoría de las técnicas descritas en los capítulos anteriores (p. ej., análisis de ligamiento, clonación posicional, secuenciación de DNA) se han empleado para estudiar los genes responsables de la respuesta inmunitaria. Se han descubierto numerosos genes nuevos y sus funciones e interacciones han sido objeto de intensos estudios. El presente capítulo ofrece una revisión breve sobre la base de la inmunología y describe los genes subyacentes a la capacidad del cuerpo de defenderse frente a una gran variedad de patógenos. Se examinan los aspectos de la enfermedad autoinmune y se analizan algunos de los principales trastornos de inmunodeficiencia.

### RESPUESTA INMUNITARIA: CONCEPTOS BÁSICOS

#### Sistema inmunitario congénito

Cuando se encuentra un microorganismo patógeno, la primera línea de defensa del cuerpo son los **fagocitos** (un tipo de célula que engulle y destruye el microorganismo) y el **sistema del complemento**. Las proteínas del complemento pueden destruir los microbios perforando directamente sus membranas celulares y también pueden atraer fagocitos y otros agentes del sistema inmunitario a los microbios recubriendo la superficie microbiana (el término **complemento** tiene su origen en su papel auxiliar). Los **linfocitos citotóxicos naturales** (*natural killer cells*), un tipo especial de linfocito, pueden responder a determinadas infecciones víricas y a algunas células tumorales. Los fagocitos, el complemento y los linfocitos citotóxicos naturales forman parte del sistema inmunitario congénito, que es capaz de responder con gran rapidez a los patógenos.

El sistema inmunitario congénito es activado por rasgos generales que se detectan en los patógenos pero no están presentes en el huésped. Por ejemplo, las bacterias gramnegativas producen lipopolisacáridos y las bacterias grampositivas producen peptidoglicanos. Algunas bacterias tienen un gran porcentaje

de secuencias CG no metiladas y algunos virus producen RNA bicatenario. Estos rasgos distintivos de los microorganismos patógenos pueden ser detectados por moléculas receptoras situadas en las superficies de las células del sistema inmune congénito. Un ejemplo importante es la familia de receptores de tipo Toll, así llamada por un receptor de superficie celular, Toll, que se describió por primera vez en las moscas de la fruta. Los genes que codifican la versión humana y de la mosca de la fruta de los receptores de tipo Toll muestran una similitud notable entre sí, lo que atestigua su importancia en el mantenimiento de una respuesta inmunitaria congénita en una gran variedad de organismos. En realidad se cree que todos los organismos multicelulares poseen sistemas inmunitarios congénitos.

**El sistema inmunitario congénito, que incluye algunos fagocitos, linfocitos citotóxicos naturales y el sistema del complemento, constituye una parte inicial de la respuesta inmunitaria y reconoce rasgos generales de los microorganismos invasores.**

#### Sistema inmunitario adquirido

Aunque normalmente el sistema inmunitario congénito ayuda a mantener una infección bajo control en las etapas iniciales, a veces es incapaz de superar la infección. Esto es tarea de un componente más especializado de la respuesta inmunitaria, el **sistema inmunitario adquirido**. Como su nombre indica, esta parte del sistema inmunitario es capaz de cambiar o adaptarse a los rasgos del microorganismo invasor con el fin de presentar una respuesta inmunitaria más específica y eficaz. El sistema inmunitario adquirido es un avance evolutivo más reciente que el sistema inmunitario congénito y sólo está presente en los vertebrados.

Los componentes clave de la respuesta inmunitaria adquirida (fig. 9-1) son los **linfocitos T** (o **células T**) y los **linfocitos B** (o **células B**). Estas células se desarrollan en los órganos linfáticos primarios del cuerpo (la médula ósea para las células B y el timo para las células T). En el timo, las células T en desarrollo se exponen a una gran variedad de péptidos corporales. Las que pueden reconocer y tolerar los péptidos del cuerpo son seleccionadas y las que atacarían los péptidos corporales son eliminadas. Las células B y T progresan a los tejidos linfáticos secundarios, como los ganglios linfáticos, el bazo y las amígdalas, donde se encuentran con los microorganismos causantes de enfermedad. Los linfocitos B maduros secretan **anticuerpos**



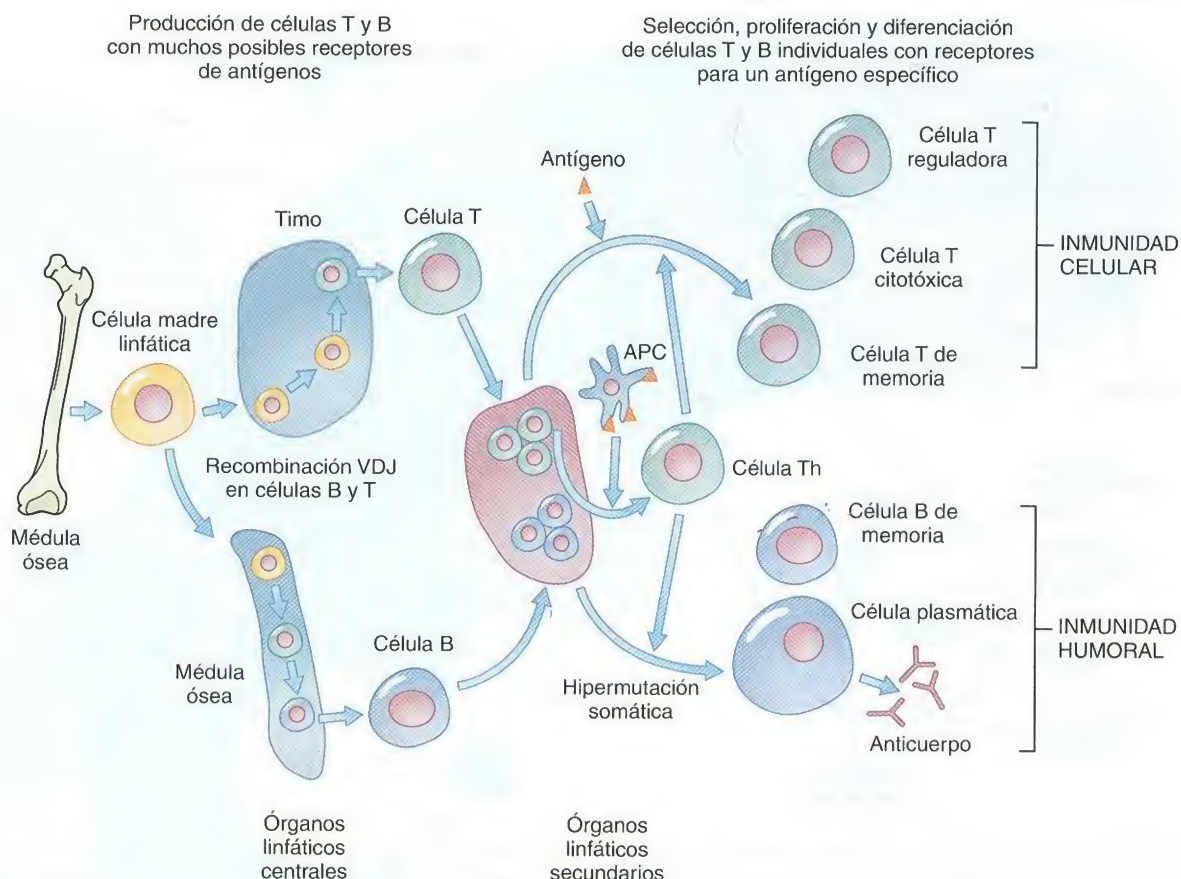


FIGURA 9-1

Perspectiva general de la respuesta inmunitaria adquirida. Las células madre linfáticas de la médula ósea migran a los órganos linfáticos centrales, donde experimentan división y diferenciación celular, dando origen a células T (timo) o células B (médula ósea). En esta fase, las células B y T todavía no han encontrado antígenos, pero han desarrollado una diversidad considerable en los receptores de superficie celular como resultado de la recombinación VDJ y la diversidad de unión (v. texto). Las células se introducen en la circulación y migran a los órganos linfáticos secundarios (p. ej., el bazo y los ganglios linfáticos), donde se encontrarán con los antígenos extraños que normalmente son procesados por las células presentadoras de antígenos (APC) para su presentación a las células T auxiliares ( $T_H$ ). Sólo un pequeño subconjunto de células T y B tienen receptores capaces de unirse a un antígeno extraño específico, y este subconjunto es seleccionado para su desarrollo y diferenciación posteriores. En esta etapa, las células B experimentan hipermutación somática (v. texto), que provoca una mayor diversidad de receptores y confiere la capacidad de unirse al antígeno extraño con una mayor afinidad. El resultado final de este proceso es una respuesta humoral (células B) o celular (células T) ante un antígeno extraño. La respuesta de las células T consta de células T que pueden eliminar células infectadas, células T reguladoras que ayudan a controlar la respuesta inmunitaria y células T de memoria que permiten una respuesta rápida si se encuentran con el antígeno en un momento posterior de la vida. La inmunidad humoral resulta en una población de células B (células plasmáticas) maduras que secretan anticuerpos en la circulación y en una población de células B de memoria.

circulantes, que combaten las infecciones. El componente de los linfocitos B del sistema inmunitario se denomina a veces **sistema inmunitario humoral**, porque produce anticuerpos que circulan en el torrente sanguíneo. Los **linfocitos T auxiliares** estimulan los linfocitos B y otros tipos de linfocitos T para que respondan a las infecciones con mayor eficacia, y los **linfocitos T citotóxicos** pueden eliminar directamente las células infectadas. Debido a esta interacción directa con las células infectadas, el componente de células T del sistema inmunitario se denomina a veces **sistema inmunitario celular**. Se estima que el cuerpo contiene varios billones de células B y T.

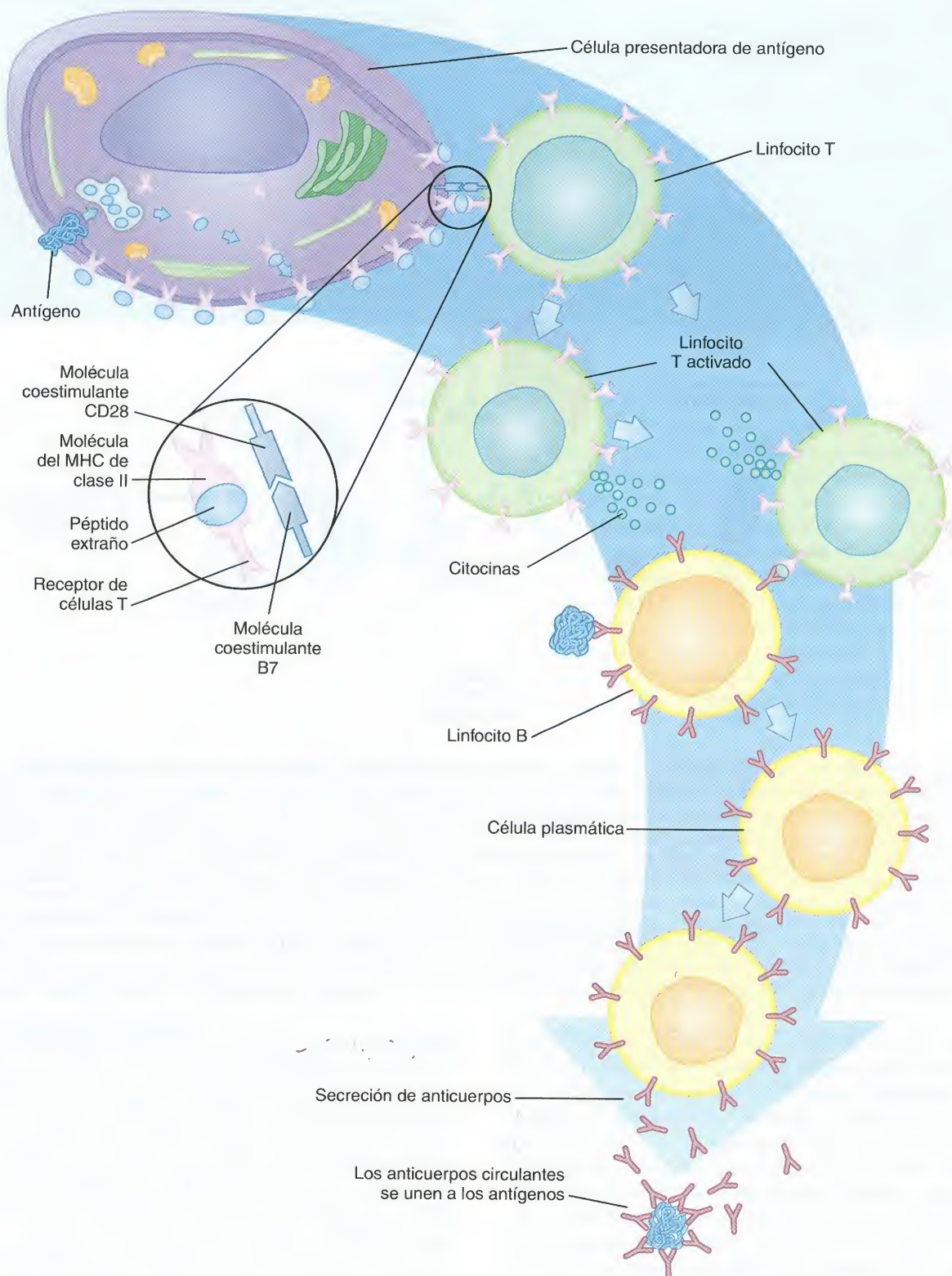
**Los linfocitos B son un componente del sistema inmunitario adquirido; producen anticuerpos circulantes en respuesta a la infección. Los linfocitos T, otro componente del sistema inmunitario adquirido, interactúan directamente con las células infectadas para eliminarlas y colaboran en la respuesta de las células B.**

### Respuesta de las células B: el sistema inmunitario humoral

Un elemento principal de la respuesta inmunitaria adquirida empieza cuando tipos especializados de fagocitos, que forman parte del sistema inmunitario congénito, engullen los microbios invasores y presentan péptidos derivados de estos microbios en sus superficies celulares. Estas células, que incluyen macrófagos y células dendríticas, se denominan **células presentadoras de antígenos (APC)**. Las células B también son capaces de engullir microbios y presentar péptidos extraños en las superficies celulares.

Las APC alertan al sistema inmunitario adquirido de la presencia de patógenos por dos vías. En primer lugar, el péptido es transportado a la superficie de la APC por la molécula del **complejo mayor de histocompatibilidad (MHC)** (del inglés *major histocompatibility complex*) de clase II, que lleva el péptido extraño en una ranura especializada (fig. 9-2). Este complejo, que se proyecta en el medio extracelular, es reconocido por los linfocitos T, que tienen receptores en sus superficies capaces de unirse al complejo MHC-péptido. Además, las APC,

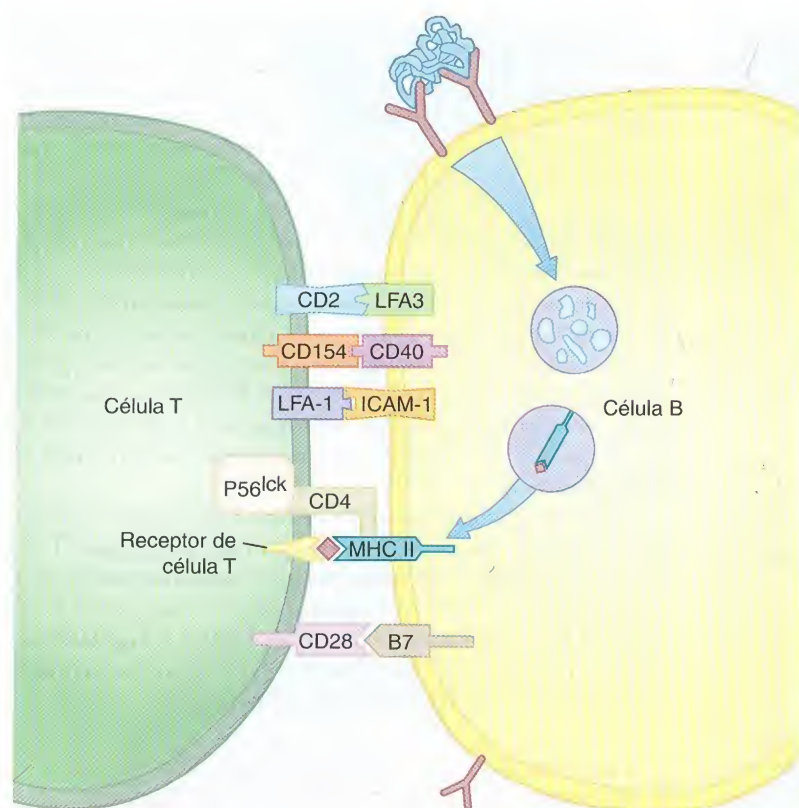


**FIGURA 9-2**

Respuesta inmunitaria humoral. Las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase II en las células presentadoras de antígenos transportan péptidos extraños a la superficie de la célula, donde una célula T auxiliar reconoce al péptido extraño. La célula T secreta citocinas, que estimulan las células B cuyas inmunoglobulinas se unirán al péptido extraño. Estas células B se convierten en células plasmáticas que secretan anticuerpos a la circulación para unirse al microbio y ayudar a combatir la infección.

(Modificado de Nossal G.J. *Life, death and the immune system*. Sci Am. 1993;269:53-62.)




**FIGURA 9-3**

Vista detallada de la unión entre una célula T auxiliar y una célula B. Además de la unión del receptor de la célula T al complejo MHC-péptido, hay otras moléculas que interactúan entre sí, como el complejo coestimulante B7-CD28. MHC, complejo mayor de histocompatibilidad.

(Modificado de Roitt I, Brostoff J, Male D. *Immunology*. 6.ª ed. St. Louis: Mosby; 2001.)

cuando se encuentran con un patógeno, despliegan moléculas coestimuladoras en las superficies celulares como señal de que se han encontrado patógenos extraños (fig. 9-3). La unión con el complejo MHC-péptido estimula el linfocito T auxiliar para secretar citocinas, que son proteínas de señalización que intervienen en la comunicación intercelular. En concreto, estas citocinas ayudan a estimular el subconjunto de linfocitos B cuyos receptores de la superficie celular, llamados **inmunoglobulinas**, pueden fijar los péptidos del microorganismo invasor (v. fig. 9-3). La capacidad de la inmunoglobulina de unirse a un péptido extraño (esto es, su afinidad para el péptido) está determinada por su forma y otras características.

**En la respuesta inmunitaria humoral, las células presentadoras de antígenos despliegan las partículas extrañas en conjunción con moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase II. Estas moléculas desplegadas son reconocidas por las células T auxiliares, que a continuación estimulan la proliferación de células B cuyos receptores (inmunoglobulinas) pueden unirse al patógeno extraño.**

Se calcula que en la exposición inicial a un microbio extraño sólo uno de cada millón de linfocitos B produce receptores de la superficie celular capaces de unirse al microbio. Esta cifra es demasiado pequeña para luchar con una infección eficazmente. Además, probablemente la afinidad de unión del receptor es relativamente baja. No obstante, una vez estimulada esta población relativamente pequeña de linfocitos B, se inicia un proceso adaptativo en el cual se genera una variación adicional de la secuencia de DNA a través del proceso de la **hipermutación somática** (v. texto más adelante). Estas muta-

ciones de DNA, confinadas a los genes que codifican los receptores de superficie celular, producen a su vez cambios en las características de unión de los receptores (p. ej., la forma de la proteína). Algunos de estos receptores variantes cuentan con un mayor grado de afinidad de unión para el microorganismo. Las células B que producen estos receptores son seleccionadas favorablemente porque se unen al patógeno durante un período de tiempo más prolongado. De este modo, se proliferan con rapidez. Estas células B se convierten entonces en **células plasmáticas**, que secretan sus receptores de superficie celular, o inmunoglobulinas, en el torrente circulatorio. Las moléculas secretadas, que tienen una estructura idéntica a los receptores de la superficie de la célula B, son anticuerpos. De ahí viene el nombre de sistema inmunitario adquirido: implica la selección inicial de células B y T cuyos receptores pueden unirse al patógeno, seguida de un ajuste posterior (adaptación) de estas células para lograr una mayor afinidad de unión.

**Durante la respuesta de las células B a un péptido extraño, aumenta la afinidad de unión de las inmunoglobulinas para el patógeno invasor. Cuando madura, la célula B se convierte en una célula plasmática que secreta anticuerpos.**

Tras la estimulación inicial del patógeno de la enfermedad, el proceso de diferenciación y maduración de las células B para convertirse en células plasmáticas productoras de anticuerpos requiere entre cinco y siete días para completarse. Cada célula plasmática es capaz de secretar aproximadamente 10 millones de moléculas de anticuerpos por hora. Los anticuerpos se unen a los antígenos (término derivado de «generación de anticuerpos») de la superficie del patógeno y pueden neutralizar



el microorganismo directamente. La mayoría de las veces, el anticuerpo marca el patógeno para que sea destruido por otros componentes del sistema inmunitario como las proteínas del complemento y los fagocitos.

Otra actividad importante de la respuesta inmunitaria humoral es la creación de células B de memoria, un subconjunto de células B de unión de alta afinidad que persisten en el cuerpo una vez que la infección ha desaparecido. Estas células, que ya han sido altamente seleccionadas para responder al patógeno, ofrecen una respuesta más rápida si vuelven a encontrarse con el patógeno en un momento posterior de la vida del individuo. Las vacunas son eficaces porque inducen la formación de células de memoria que pueden responder a un patógeno específico.

### Sistema inmunitario celular

Algunos microorganismos, como los virus, son muy hábiles a la hora de introducirse con rapidez en las células corporales. Una vez allí, resultan inaccesibles para los anticuerpos, que son proteínas hidrosolubles y no pueden atravesar la membrana lipídica celular. Un segundo componente del sistema inmunitario adquirido, el sistema inmunitario celular, ha evolucionado para combatir estas infecciones. Un miembro clave de la respuesta inmunitaria celular es la molécula del MHC de clase I, que está presente en las superficies de casi todas las células corporales. En una célula normal, la molécula del MHC de clase I se une a péptidos pequeños (de 8 a 10 aminoácidos de longitud) procedentes del interior de la célula. Migra a la superficie celular, llevando el péptido consigo, y lo muestra fuera de la célula. Dado que se trata de uno de los péptidos corporales, no provoca ninguna respuesta inmunitaria. En una célula infectada, en cambio, la molécula del MHC de clase I puede unirse a péptidos pequeños procedentes del microorganismo infectante. La presentación de los péptidos extraños en la superficie celular por la molécula del MHC de clase I alerta al sistema inmunitario (en concreto, las células T). Recuerdese que los linfocitos T aprenden a reconocer y tolerar los péptidos propios (en conjunción con moléculas del MHC) cuando se desarrollan en el timo, pero son muy intolerantes a los péptidos extraños. El complejo MHC-péptido se une a los receptores de la superficie de la célula T correspondiente, lo que hace que ésta emita una sustancia química que destruye la célula infectada (fig. 9-4). Debido a su capacidad de destruir células de esta manera, estos linfocitos T se denominan **linfocitos T citotóxicos** o **linfocitos T citolíticos**<sup>\*</sup>. Cada linfocito T citotóxico puede destruir una célula infectada cada 1-5 min.

**El sistema inmunitario es capaz de destruir las células corporales una vez que están infectadas. Las moléculas del MHC de clase I despliegan los péptidos del patógeno en las superficies celulares. Aquí son reconocidas por los linfocitos T citotóxicos (citolíticos), que destruyen la célula infectada.**

Con frecuencia, las células T son alertadas de la presencia de una infección cuando las células dendríticas circulantes presentan los péptidos extraños en sus superficies celulares y migran a los tejidos linfáticos secundarios, donde residen la mayoría de las células T. Al igual que en los linfocitos B, sólo una pequeña proporción de las células T del cuerpo tienen receptores con afinidad de unión para el patógeno infectante. Un subconjunto de células T auxiliares, denominado  $T_H1$ , secreta citocinas como la interleucina 2, el interferón  $\gamma$  y el factor de necrosis tumoral  $\beta$ , que a su vez estimulan la proliferación de los linfocitos T citotóxicos cuyos receptores pueden unirse a los péptidos extraños de las superficies de las células infectadas. Otro subconjunto de células T auxiliares, las células  $T_H2$ , secretan principalmente interleucina 4 e interleucina 5, que estimulan las células B cuyos receptores pueden unirse al péptido extraño.

Como en el componente de células B del sistema inmunitario adquirido, se conserva un subconjunto de células T de larga vida (**células T de memoria**) para responder con rapidez a un patógeno extraño si vuelven a encontrarse con él en el futuro. Otro tipo más de células T, las **células T reguladoras**, ayuda a regular el sistema inmunitario para que los péptidos corporales no sean atacados inadvertidamente.

**Las células  $T_H1$  son un subconjunto de células T que estimulan las células T citotóxicas adecuadas para responder a una infección, y las células  $T_H2$  son un subconjunto de células T auxiliares que estimulan las células B para responder a una infección. Las células T de memoria persisten mucho tiempo después de la infección y garantizan una respuesta rápida a una infección posterior por el mismo patógeno. Las células T reguladoras ayudan a impedir que el sistema inmunitario ataque las células del cuerpo.**

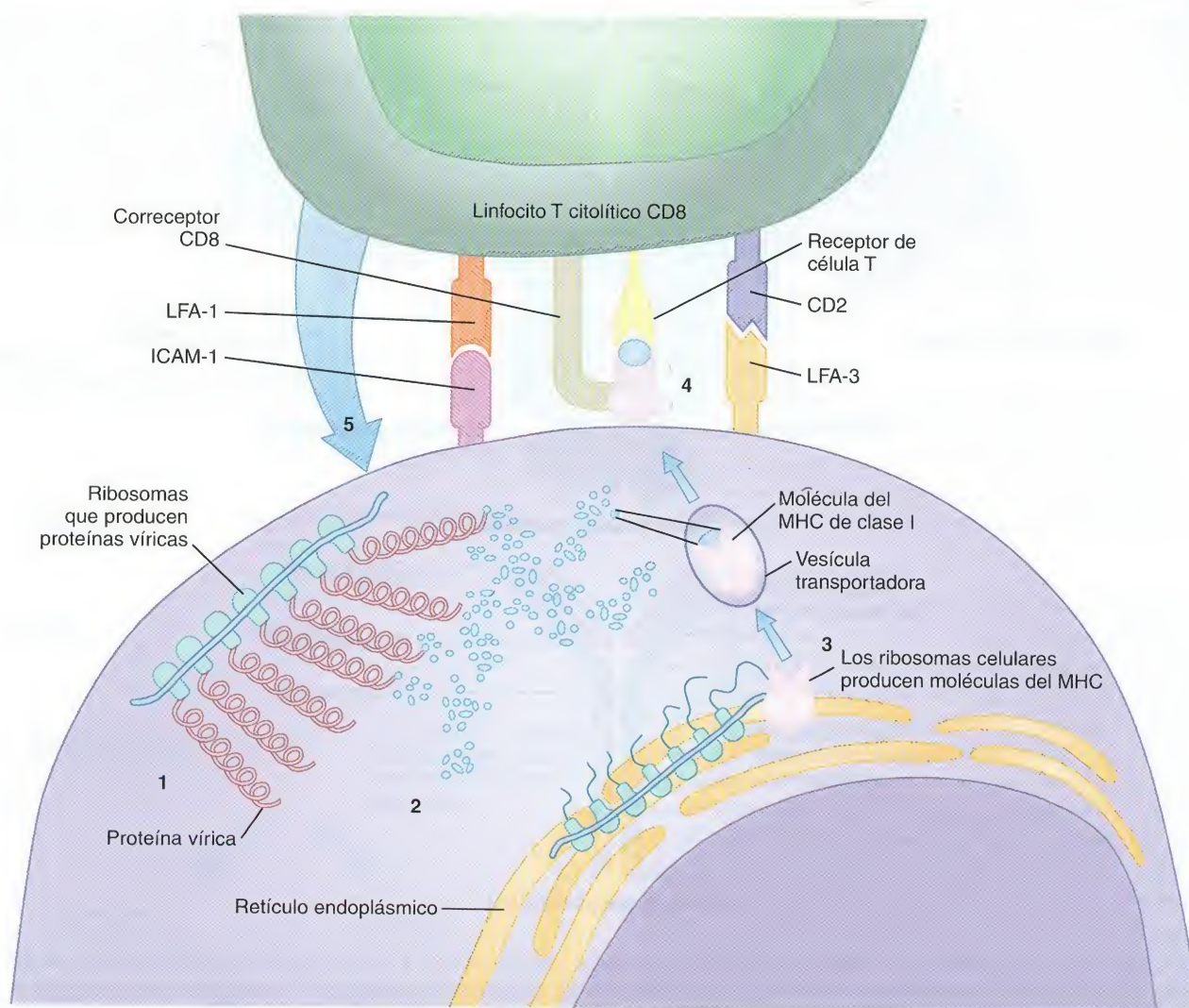
### Sistemas inmunitarios congénito, humoral y celular: una comparación

Aunque los sistemas inmunitarios congénito y adquirido se describen por separado, hay una gran interacción entre ellos y los dos sistemas cumplen funciones complementarias. El sistema congénito, al reconocer los rasgos generales de los patógenos, puede reaccionar muy rápido a los elementos extraños. De esta manera, indica al sistema inmunitario adquirido que inicie una respuesta adaptada al patógeno. Sin esta señal, el sistema inmunitario adquirido es incapaz de responder a una infección. Al cabo de varios días, durante los cuales el sistema adquirido «aprende» las características del patógeno, éste puede lanzar una respuesta masiva y especializada. Gracias a la creación de células B y T de memoria, el sistema inmunitario adquirido permite al organismo responder con rapidez y eficacia a un patógeno si vuelve a encontrarse con él. En el sistema inmunitario congénito no hay células de memoria.

El sistema inmunitario humoral está especializado en el control de las infecciones extracelulares, como las bacterias y virus circulantes. El sistema inmunitario celular combate las infecciones intracelulares, como los parásitos y los virus que se han introducido en las células. Sin embargo, esta división

<sup>\*</sup>También se conocen como células T CD8 debido a la presencia en sus superficies de correceptores CD8 (antígeno de grupo de diferenciación 8), que se unen a la molécula del MHC I (v. fig. 9-4). Las células T auxiliares tienen correceptores CD4 en sus superficies celulares que se unen a las moléculas del MHC de clase II (v. fig. 9-3) y por eso se conocen como células T CD4.




**FIGURA 9-4**

En una célula infectada por un virus, los péptidos víricos (1, 2) son transportados a la superficie celular por moléculas del MHC de clase I (3). El receptor de una célula T citotóxica CD8 se une al complejo péptido-MHC (4). Al reconocer el péptido como extraño, la célula T secreta sustancias químicas que eliminan la célula infectada directamente o le inducen una muerte celular programada (apoptosis; v. cap. 11) (5). MHC, complejo mayor de histocompatibilidad.

(Modificado de Janeway CA Jr. *How the immune system recognizes invaders*. Sci Am. 1996;269:73-9.)

de tareas no es estricta y hay una gran interacción entre los componentes humoral y celular del sistema inmunitario.

## PROTEÍNAS DE LA RESPUESTA INMUNITARIA: BASE GENÉTICA DE SU ESTRUCTURA Y LA DIVERSIDAD

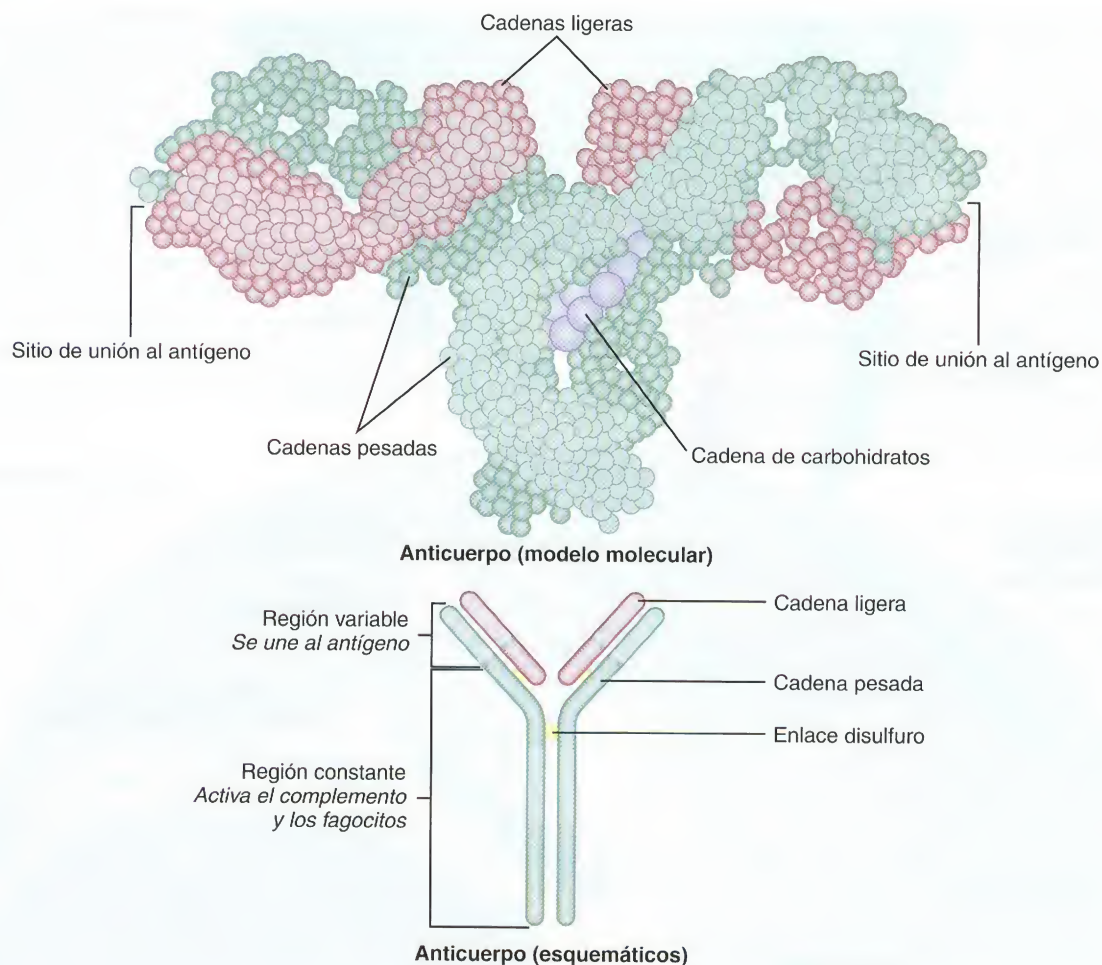
### Moléculas y genes de la inmunoglobulina

Tal como se ilustra en la figura 9-5, cada molécula de anticuerpo (o inmunoglobulina) está compuesta de cuatro cadenas: un par idéntico de cadenas pesadas más largas y un par idéntico de cadenas ligeras más cortas, que están unidos mediante enlaces disulfuros. Existen cinco tipos diferentes de cadenas pesadas (denominados  $\gamma$ ,  $\mu$ ,  $\alpha$ ,  $\delta$  y  $\epsilon$ ) y dos tipos de cadenas ligeras ( $\kappa$  y  $\lambda$ ). Los cinco tipos de cadenas pesadas determinan la clase principal (o isotipo) al que pertenece la molécula de inmunoglobulina (Ig):  $\gamma$ ,  $\mu$ ,  $\alpha$ ,  $\delta$  y  $\epsilon$ ; corresponden a los isotipos de inmunoglobulina IgG, IgM, IgA, IgD e IgE, respectivamente. Los linfocitos B inmaduros sólo producen IgM, pero

cuando maduran se produce un reordenamiento de genes de cadena larga denominado **cambio de clase**. Éste da lugar a las otras cuatro clases principales de inmunoglobulinas, cada una de las cuales difieren en composición de aminoácidos, carga, tamaño y contenido en carbohidratos. Cada clase tiende a estar situada en determinadas partes del cuerpo y a responder a un tipo diferente de infección. Los dos tipos de cadenas ligeras se hallan asociados a cualquiera de los cinco tipos de cadenas pesadas.

Las cadenas pesadas y ligeras contienen una región **constante** y una región **variable**, que están situadas en los extremos carboxilo (C) y amínico (N) de las cadenas, respectivamente. La disposición de los genes que codifican la región constante determina la clase principal de la molécula de Ig (p. ej., IgA, IgE). La región variable es responsable del reconocimiento y la fijación de antígenos y, por tanto, varía dentro de las clases de inmunoglobulinas. Tres segmentos génicos distintos codifican las cadenas ligeras: C para la región constante, V para la región



**FIGURA 9-5**

Las moléculas de anticuerpos consisten en dos cadenas ligeras idénticas y dos cadenas pesadas idénticas. La cadena ligera incluye regiones variables, de unión y constantes; la cadena pesada incluye estas regiones, así como una región de diversidad situada entre las regiones variable y de unión. La *parte superior* de la figura representa un modelo molecular de la estructura del anticuerpo.

variable y J para la región que une las regiones constante y variable. Cuatro segmentos génicos codifican las cadenas pesadas: C, V y J, que codifican de nuevo las regiones constante, variable y de unión, respectivamente, y una región de «diversidad» (D) situada entre las regiones de unión y variable.

**Las moléculas de inmunoglobulina consisten en dos cadenas pesadas idénticas y dos cadenas ligeras idénticas. La región constante de las cadenas pesadas determina la clase principal a la que pertenece una inmunoglobulina. Las regiones variables de las cadenas ligeras y pesadas reconocen y fijan los antígenos.**

#### Base genética de la diversidad de anticuerpos

Dado que el sistema inmunitario no puede «conocer» por adelantado con qué tipo de microbios se encontrará, debe contener un enorme depósito de células inmunitarias estructuralmente diversas para que al menos algunas de ellas puedan responder (esto es, unirse) a cualquier microbio invasor. En realidad, el sistema inmunitario humoral es capaz de generar como mínimo 10.000 millones de anticuerpos estructuralmen-

te distintos. En determinado momento se creía que, puesto que cada anticuerpo tiene una secuencia de aminoácidos única, cada uno de ellos debe estar codificado por un gen diferente. Sin embargo, esta hipótesis de un gen-un anticuerpo no puede ser correcta, porque el genoma humano sólo tiene entre 20.000 y 25.000 genes. Estudios posteriores han revelado que hay varios mecanismos responsables de generar la diversidad de anticuerpos en las células somáticas.

#### 1. Múltiples genes de inmunoglobulina en la línea germinal

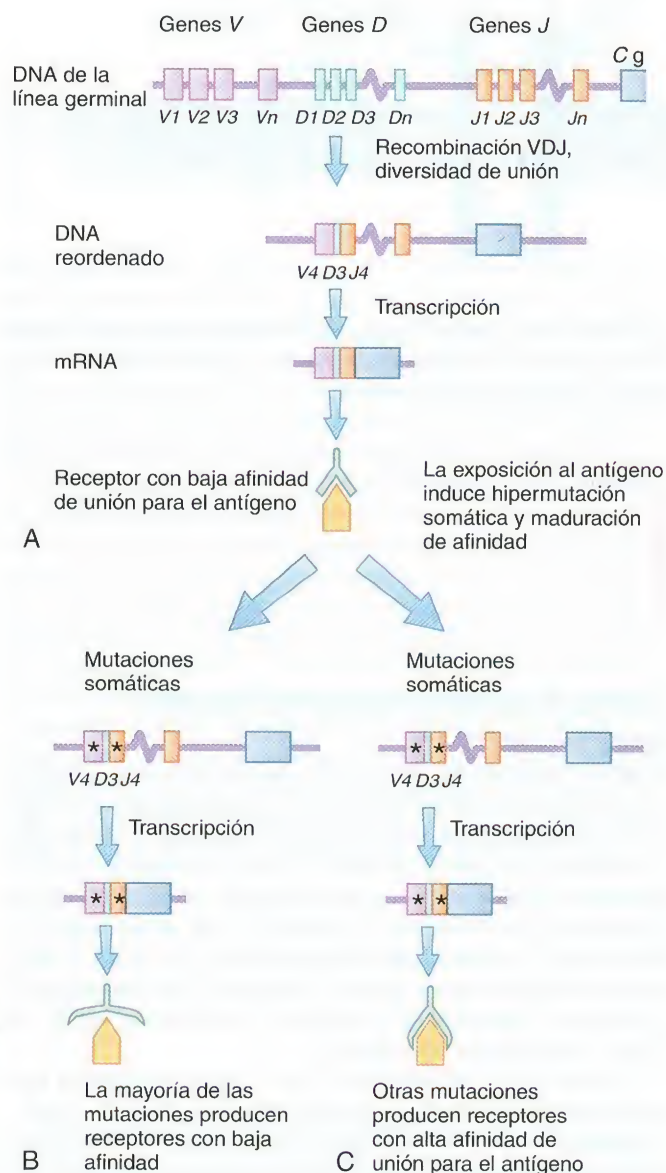
Estudios genéticos moleculares (clonación y secuenciación de DNA) han puesto de manifiesto que, para cada cadena pesada y ligera, un individuo tiene más de 80 segmentos V diferentes situados contiguamente en la línea germinal y seis segmentos J diferentes. En la región de la cadena pesada hay al menos 30 segmentos D.

#### 2. Recombinación somática (recombinación VDJ)

Cuando se forman moléculas de inmunoglobulina durante la maduración de los linfocitos B, se selecciona una combinación específica de segmentos V y J únicos para la cadena ligera y otra combinación de segmentos V, D y J para la cadena



pesada. Esto se lleva a cabo suprimiendo las secuencias de DNA que separan los segmentos V, J y D antes de que éstos se transcriban en mRNA (fig. 9-6). El proceso de delección está en parte a cargo de **recombinasas** (codificadas por los genes *RAG1* y *RAG2*), que inician roturas de DNA bicatenario en secuencias específicas de DNA adyacentes a los segmentos génicos V y D. Tras la delección de todos los segmentos V, D y J excepto uno, los segmentos no suprimidos se fijan a liga-



**FIGURA 9-6**

**A**, Recombinación VDJ somática en la formación de una cadena pesada de una molécula de anticuerpo. La cadena pesada funcional está codificada por un solo segmento de cada uno de los múltiples segmentos V, D y J. Esto produce un subconjunto de células B cuyos receptores presentan una baja afinidad de unión para un antígeno extraño. Una vez que se encuentra el antígeno en el tejido linfático secundario, se inicia la hipermutación somática (**B** y **C**). La mayoría de los receptores mutados tienen poca afinidad de unión (**B**), pero con el tiempo la hipermutación somática produce un subconjunto de receptores con una alta afinidad de unión (**C**). Las células que contienen estos receptores se convierten en células plasmáticas secretoras de anticuerpos.

sas. Este proceso de corta y pega se denomina **recombinación somática** (en contraste con la recombinación de la línea germinal que tiene lugar durante la meiosis). La recombinación somática produce un resultado distintivo: a diferencia de la mayoría de las otras células del cuerpo, cuyas secuencias de DNA son idénticas entre sí, los linfocitos B maduros varían en las secuencias reordenadas del DNA de la inmunoglobulina. Al haber tantas combinaciones posibles de segmentos V, J y D únicos, la recombinación somática puede generar aproximadamente entre 100.000 y 1.000.000 de tipos distintos de moléculas de anticuerpos.

### 3. Diversidad de unión

Cuando se ensamblan las regiones V, D y J, se producen ligeras variaciones en la posición en la que se unen y es posible que pequeñas cantidades de nucleótidos se supriman o inserten en los empalmes que se unen a las regiones. Esto produce una variación aún mayor en la secuencia de aminoácidos.

### 4. Hipermutación somática

Normalmente, sólo un pequeño conjunto de células B cuenta con receptores de superficie celular (inmunoglobulinas) que pueden unirse a un antígeno extraño específico, y su afinidad de unión suele ser baja. Una vez que un subconjunto de células B es estimulado por un antígeno extraño, experimentan un proceso de **maduración de afinidad** que se caracteriza por la hipermutación somática de los segmentos V de los genes de inmunoglobulina, como se ha mencionado antes. Una enzima denominada *desaminasa inducida por activación* hace que las bases de citosina sean sustituidas por uracilo. Se captan polimerasas de DNA propensas al error y los procesos de reparación del DNA se modifican para que las mutaciones puedan persistir en la secuencia de DNA. En consecuencia, la tasa de mutación de estos segmentos génicos es de aproximadamente  $10^{-3}$  por par de bases por generación (recuérdese que la tasa de mutación en el genoma humano normalmente es de sólo  $10^{-9}$  por par de bases por generación). Esto causa una gran cantidad de variación adicional en las secuencias de DNA que codifican inmunoglobulina y, por tanto, en las propiedades de fijación de antígenos de las inmunoglobulinas codificadas. Dado que la mutación es un proceso aleatorio, la mayoría de los nuevos receptores muestran una afinidad baja y no son seleccionados. Sin embargo, con el tiempo, la hipermutación somática produce un subconjunto de inmunoglobulinas que presentan una elevada afinidad de unión para el antígeno extraño y las células B que albergan estas inmunoglobulinas son seleccionadas para experimentar una gran proliferación. El resultado final es una población de células plasmáticas maduras que secretan anticuerpos altamente específicos para el patógeno invasor.

### 5. Múltiples combinaciones de cadenas pesadas y ligeras

La combinación aleatoria de diferentes cadenas pesadas y ligeras en el ensamblaje de la molécula de inmunoglobulina da pie a más diversidad.

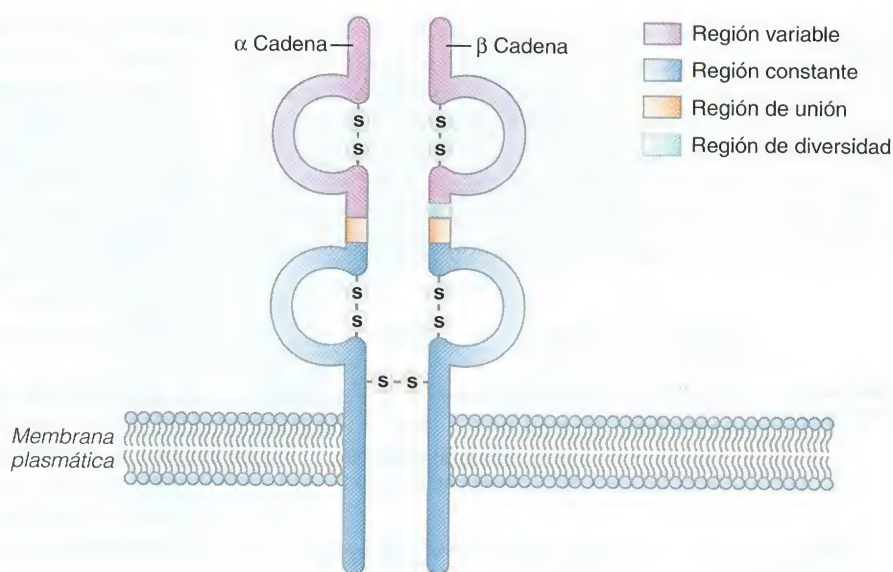
Cada uno de estos mecanismos contribuye a la diversidad de anticuerpos. Considerándolos en su conjunto, se ha calculado que pueden producirse nada menos que entre  $10^{10}$  y  $10^{14}$  anticuerpos distintos.



**FIGURA 9-7**

El receptor de las células T es un heterodímero que consiste en una cadena  $\alpha$  y otra  $\beta$  o en una cadena  $\gamma$  y otra  $\delta$ . El complejo de la molécula del MHC y la molécula del antígeno se une a las regiones variables de las cadenas  $\alpha$  y  $\beta$ .

(Modificado de Raven PH, Johnson GB. *Biology*. 3.<sup>a</sup> ed. St. Louis: Mosby; 1992.)



Los mecanismos que producen diversidad de anticuerpos son los múltiples segmentos génicos de inmunoglobulina de la línea germinal, la recombinación somática de los segmentos génicos de inmunoglobulina, la diversidad de unión, la hipermutación somática y el potencial de múltiples combinaciones de cadenas pesadas y ligeras.

**Receptores de células T**

En muchos sentidos, los receptores de células T son similares a las inmunoglobulinas, o receptores de células B. Como las inmunoglobulinas, los receptores de células T deben ser capaces de unirse a una gran variedad de péptidos derivados de microorganismos invasores. Sin embargo, a diferencia de las inmunoglobulinas, los receptores de células T nunca se secretan desde la célula, y su activación requiere la presentación del péptido extraño junto con una molécula del MHC. Aproximadamente el 90% de los receptores de células T son heterodímeros compuestos de una cadena  $\alpha$  y una cadena  $\beta$ , y en torno al 10% son heterodímeros compuestos por una cadena  $\gamma$  y una cadena  $\delta$  (fig. 9-7). Una célula T determinada tiene una población de receptores  $\alpha$ - $\beta$  o receptores  $\gamma$ - $\delta$ .

La mayoría de los mecanismos implicados en la diversidad de la inmunoglobulina —múltiples segmentos génicos de la línea germinal, recombinación somática de VDJ y diversidad de unión— son también compuestos en la generación de la diversidad de receptores de células T. No obstante, los genes que codifican los receptores de células T no experimentan hipermutación somática. Se cree que esto ayuda a evitar la

generación de células T que reaccionarían contra las células del cuerpo (una respuesta autoinmune, que se describe en un punto posterior de este capítulo).

Los receptores de células T tienen una función similar a los receptores de células B (inmunoglobulinas). Sin embargo, a diferencia de las inmunoglobulinas, sólo pueden unirse al péptido extraño cuando lo presenta una molécula del MHC. Su diversidad se debe a los mismos mecanismos que producen la diversidad de la inmunoglobulina, con la excepción de la hipermutación somática.

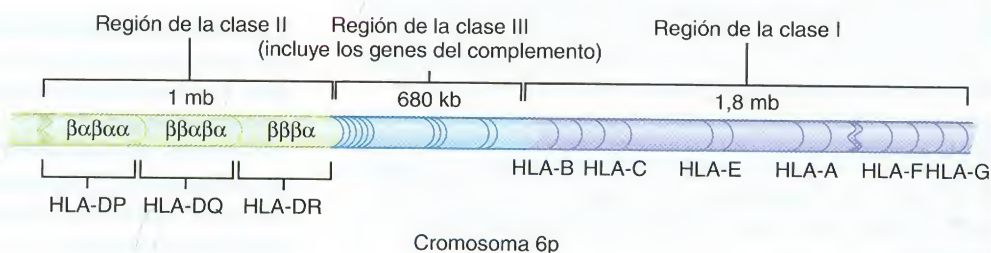
**COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD****Genes de clase I, II y III**

El MHC, que incluye una serie de más de 200 genes situados en una región de 4 Mb en el brazo corto del cromosoma 6 (fig. 9-8), suele clasificarse en tres grupos: clase I, clase II y clase III. La molécula del MHC de clase I forma un complejo con los péptidos extraños que es reconocido por los receptores de las superficies de los linfocitos T citotóxicos. Así, la presentación de la clase I es esencial para la respuesta de las células T citotóxicas. Algunos virus escapan a la detección por las células T citotóxicas reduciendo la expresión de los genes del MHC de clase I en las células que infectan.

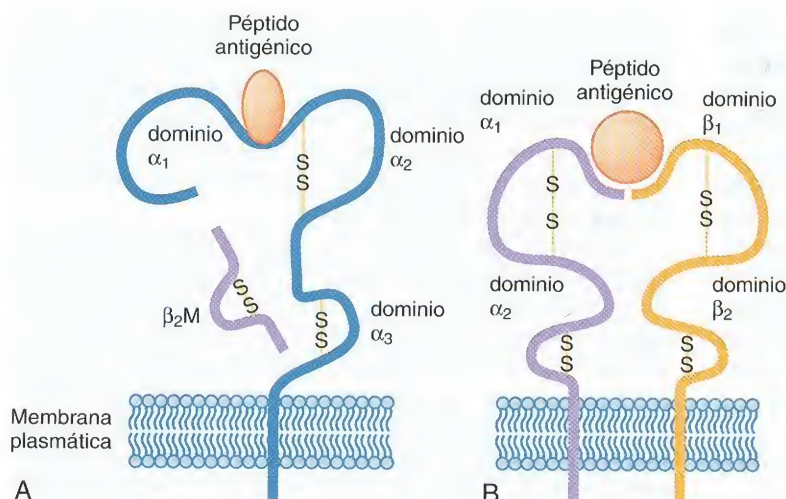
Las moléculas del MHC de clase I están compuestas por una única cadena de glucoproteína pesada y una única cadena ligera denominada microglobulina  $\beta_2$  (fig. 9-9A). Los loci más importantes de la clase I son los antígenos leucocitarios

**FIGURA 9-8**

Mapa del complejo mayor de histocompatibilidad humano. El complejo, de 4 Mb, se divide en tres regiones: las clases I, II y III.





**FIGURA 9-9**

**A.** Molécula del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), que muestra la estructura de la cadena pesada, consistente en tres dominios extracelulares ( $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  y  $\alpha_3$ ), un dominio membranario y un dominio citoplásmico. Una ranura formada por los dominios  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$  contiene el péptido para su presentación a los receptores de las células T. El dominio  $\alpha_3$  está estrechamente asociado a la cadena de microglobulina  $\beta_2$  ( $\beta_2$ M). **B.** Molécula del MHC de clase II, que muestra la estructura de las cadenas  $\alpha$  y  $\beta$ . Cada una de ellas tiene dos dominios extracelulares, un dominio membranario y un dominio citoplásmico. Los dominios  $\alpha_1$  y  $\beta_1$  forman una ranura que alberga el péptido para su presentación a los receptores de las células T.

(Modificado de Huether SE, McCance KL. *Pathophysiology: The Biological Basis for Disease in Adults and Children*. 5.<sup>a</sup> ed 5. St. Louis: Mosby; 2006. p. 217.)

humanos A, B y C (HLA-A, -B y -C)\*. Cada uno de estos loci tiene decenas o centenares de alelos, lo que resulta en un alto grado de variabilidad del MHC de clase I entre los individuos. La región de la clase I comprende 1,8 Mb e incluye varios genes y pseudogenes adicionales (genes con una secuencia de DNA similar a los genes codificantes pero que han sido alterados de tal manera que no pueden transcribirse ni traducirse).

Las moléculas de la clase I fueron descubiertas en la década de 1940 por científicos que estaban experimentando con injertos de tejido en ratones. Cuando los alelos de la clase I del donante y el receptor eran distintos, los tejidos eran rechazados. Ésta es la base histórica del término *complejo mayor de histocompatibilidad*. En los humanos, el emparejamiento de los alelos de la clase I del donante y el receptor aumenta la probabilidad de tolerancia del injerto o el trasplante. Dado que los injertos y trasplantes constituyen un fenómeno relativamente nuevo en la historia humana, es obvio que el MHC no evolucionó para afectar al rechazo del trasplante. Por el contrario, cuando las células T se enfrentan a moléculas extrañas del MHC o células del donante, las interpretan como péptidos extraños y las atacan.

**Las moléculas del MHC de clase I están codificadas por los loci altamente polimórficos HLA-A, -B y -C en el cromosoma 6. Además de presentar los péptidos extraños en las superficies de las células infectadas, también pueden provocar el rechazo de un trasplante cuando las moléculas ajenas del MHC estimulan las células T citotóxicas.**

Mientras que las moléculas del MHC de clase I están presentes en las superficies de casi todas las células y pueden unirse a los receptores de las células T citotóxicas, normalmente las moléculas del MHC de clase II sólo están presentes en las superficies de las APC del sistema inmunitario (p. ej., fagocitos y linfocitos B). Cuando se asocian a péptidos extraños, estimulan la actividad de las células T auxiliares tras unirse a los receptores de las células T, como se ha descrito previamente. Las moléculas de la clase II son heterodímeros consistentes en una cadena  $\alpha$  y una cadena  $\beta$ ,

cada una de las cuales está codificada por un gen distinto situado en el cromosoma 6 (v. fig. 9-9B). Además de los genes de los grupos principales de la clase II (HLA-DP, -DQ y -DR), esta región incluye genes que codifican proteínas transportadoras peptídicas (TAP1 y TAP2) que ayudan a transportar los péptidos al retículo endoplásmico, donde forman complejos con moléculas de la clase I antes de migrar a la superficie celular.

**Las moléculas del MHC de clase II son heterodímeros codificados por genes del cromosoma 6. Presentan péptidos en las superficies de las células presentadoras de antígenos. Estos péptidos, en conjunción con las moléculas del MHC de clase II, se unen a los receptores en las células T auxiliares.**

Al igual que los principales loci del MHC de clase I, los loci principales de la clase II son altamente polimórficos y expresan centenares de alelos diferentes. De hecho, los loci del MHC son, como clase, los loci más polimórficos que se conocen en los humanos. Cada alelo del MHC codifica una molécula con propiedades de unión ligeramente distintas: algunas variantes se unen a un péptido de un patógeno determinado con mayor eficacia que otras<sup>†</sup>. En consecuencia, una persona que expresa una mayor variedad de moléculas del MHC tiene más posibilidades de afrontar eficazmente diversos organismos infecciosos. Por ejemplo, una persona homocigótica para cada uno de los loci principales de la clase I (A, B y C) sólo expresa tres moléculas del MHC de clase I diferentes en cada célula, mientras que una persona heterocigótica para cada uno de estos loci expresa seis moléculas del MHC de clase I diferentes en cada célula y puede tratar con más éxito la diversidad patógena (en la superficie de una célula normal se expresan muchos miles de moléculas del MHC). Un mayor grado de polimorfismo en la población general aumenta las posibilidades de que cualquier individuo de la población sea heterocigótico. Por ejemplo, las personas infectadas por el VIH que son heterocigóticas para los loci HLA-A, HLA-B y HLA-C presentan una supervivencia más prolongada de los que son homocigóticos

\*Estas moléculas se denominaron «antígenos leucocitarios humanos» porque fueron observadas en estudios preliminares sobre las superficies de los leucocitos. No obstante, como se ha mencionado antes, están presentes en las superficies de casi todas las células.

<sup>†</sup>Debido al repertorio relativamente limitado de moléculas distintas del MHC, la afinidad de unión peptídica de las moléculas del MHC suele ser muy inferior a la afinidad de unión de los receptores de células T, que se ajustan con gran precisión.



en estos loci. Además, un mayor polimorfismo del MHC en una población reduce las posibilidades de que un patógeno infeccioso pueda expandirse con facilidad por la población. Así, se cree que un grado elevado de polimorfismo en los genes del MHC es el resultado de la selección natural para la variabilidad alélica.

En algunos casos se sabe que alelos concretos del MHC producen proteínas eficaces frente a patógenos específicos. Por ejemplo, se demostró que el alelo *HLA-B53* ejerce un fuerte efecto protector frente a la malaria grave en la población de Gambia y que el alelo *HLA-DRB1\*1302* protege de la infección por el virus de la hepatitis B en la misma población. Estos alelos producen moléculas del MHC que tienen una mayor afinidad de unión a los agentes infecciosos.

**Al igual que los genes del MHC de clase I, los genes de la clase II son altamente polimórficos. Esto aumenta la capacidad de los individuos y poblaciones de responder a una gran variedad de patógenos.**

Las moléculas del MHC de clase I y de clase II guían a los receptores de las células T (citotóxicas y auxiliares, respectiva-

mente) hasta células específicas. Los receptores de las células T sólo reconocen los péptidos combinados con moléculas del MHC en las superficies celulares: este fenómeno se denomina **restricción por el MHC**. No todos los componentes del sistema inmunitario muestran restricción por el MHC. El sistema del complemento, por ejemplo, no necesita una interacción directa con las moléculas del MHC.

Algunas células infectadas por virus y células tumorales se aprovechan de la restricción por el MHC: inhiben la expresión de moléculas del MHC en sus superficies en un intento para escapar a la detección por las células T (comentario clínico 9-1). Afortunadamente, los linfocitos citolíticos naturales se activan por la ausencia, y no por la presencia, de moléculas del MHC en las superficies celulares. Esta activación está mediada por una importante familia de receptores presente en las superficies de los linfocitos citolíticos naturales, los **receptores inmunoglobulínicos de linfocitos citolíticos** (KIR, del inglés *killer cell immunoglobulin-like receptors*). Estos receptores inhiben los linfocitos citolíticos naturales cuando se unen a las moléculas del MHC de clase I en las superficies de células normales, pero los activan cuando no hay moléculas del MHC de clase I.



## COMENTARIO CLÍNICO 9-1

### La respuesta inmunitaria como guerra molecular

La gran mayoría de los patógenos que agreden el cuerpo humano son destruidos por nuestro sistema inmunitario. En consecuencia, existe una fuerte selección natural para los patógenos que pueden evadir la vigilancia y la destrucción inmunitarias. Con frecuencia, estos microorganismos presentan tasas elevadas de mutación y están presentes en grandes cantidades. Así, a pesar de su simplicidad biológica, los virus y otros patógenos han desarrollado maneras muy inteligentes de superar la respuesta inmunitaria. A su vez, nuestros sistemas inmunitarios están creando constantemente nuevas maneras para afrontar la ingenuidad patógena. A continuación se describen tres ejemplos de esta «guerra» molecular.

El citomegalovirus (CMV) es un agente infeccioso común que puede producir mononucleosis, anemia hemolítica, neumonitis, infecciones congénitas y trombocitopenia (un descenso del número de plaquetas). Las células infectadas por el CMV son los objetivos de la destrucción de las células T citotóxicas. Sin embargo, algunas cepas de CMV (así como otros virus y células tumorales) pueden evitar ser detectadas por las células T reduciendo la expresión de las moléculas de la clase I en las superficies de las células infectadas. Sin la presentación de los péptidos víricos por parte de las moléculas de la clase I, las células T están ciegas a la presencia de CMV y no destruyen la célula infectada. En este punto, normalmente la célula se convertiría en objetivo de los linfocitos citolíticos naturales, que atacan las células que no tienen moléculas del MHC de clase I en sus superficies. Pero el CMV ha ingeniado una manera de burlar también a los linfocitos citolíticos naturales. El virus codifica una proteína de superficie celular que es lo bastante similar a las moléculas de la clase I como para que los linfocitos citolíticos naturales confundan la proteína vírica con una verdadera molécula de la clase I. Además, la proteína vírica es lo bastante diferente de una molécula del MHC de clase I para no desencadenar su destrucción por las células T citotóxicas más adaptadas. De este modo, el CMV puede evitar la destrucción tanto por las células T como por los linfocitos citolíticos naturales.

El embarazo supone un interesante desafío inmunológico en el sentido de que las células placentarias expresan moléculas del MHC de clase I extrañas derivadas del padre. Habitualmente, estas células serían destruidas con rapidez por las células T citotóxicas de la madre. Para evitarlo, estas células tienen reducida la expresión del MHC de clase I. Como en la reducción de la expresión de las moléculas de la clase I, esta falta de expresión del MHC de clase I deja

a las células expuestas a la destrucción de los linfocitos citolíticos naturales de la madre. En este caso, las células se salvan presentando moléculas del HLA-G en su superficie. Esta molécula del MHC, relativamente no variante, no estimula la respuesta de las células T, ya que ésta se limita a la presentación de las moléculas HLA-A, HLA-B y HLA-C. Si inhibe el linfocito citolítico natural, que tiene receptores HLA-G en su superficie. El feto, como el CMV, ha ingeniado maneras de evitar su destrucción por las células T y los linfocitos citolíticos naturales.

Un tercer ejemplo de la guerra molecular viene dado por uno de los agentes infecciosos más temidos de la época moderna, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Algunas cepas de este virus se introducen en los macrófagos y las células T auxiliares a través de un receptor de superficie celular, el receptor de quimiocinas CC 5 (*CCR5*). Una vez dentro de la célula, el VIH inserta su material genético en el núcleo y aprovecha los aparatos celulares para replicarse (el VIH es un retrovirus, un tipo de virus que se analiza en mayor detalle en el cap. 13). Las células T auxiliares son un componente fundamental del sistema inmunitario del cuerpo y su destrucción por el VIH provoca una inmunodeficiencia secundaria grave. Las personas que son homocigóticas para una delección de 32 pb del gen *CCR5* carecen del receptor *CCR5* y, por tanto, son notablemente resistentes a la infección por el VIH. Entre los que son heterocigóticos para esta delección, la progresión de los síntomas del sida tras la seroconversión se ralentiza en entre dos y cuatro años. Esta delección es especialmente frecuente en las poblaciones de la zona nororiental de Europa, donde la frecuencia génica llega a 0,20. Está prácticamente ausente en las poblaciones de Asia y África.

El análisis del desequilibrio de ligamiento en la región cromosómica que contiene *CCR5* indica que la delección surgió en las poblaciones europeas hace apenas entre 700 y 2.000 años. Dado que el VIH apareció en los humanos hace sólo unas décadas, la elevada frecuencia génica del nordeste de Europa no puede deberse a éste, sino a otra fuerza selectiva o quizá a la deriva genética. Considerando la edad de la delección, es posible que experimentara una selección positiva porque ofrecía resistencia a los patógenos, como la viruela, que asolaban las poblaciones europeas en el pasado. Sin duda, habría una fuerte selección a favor de esta mutación en las poblaciones muy expuestas al VIH en estos momentos y con el tiempo la delección aumentaría de frecuencia en ellas. Incluso ahora, el conocimiento de las consecuencias de la delección puede ayudar a acelerar la carrera médica frente al VIH.



La región del MHC de clase III abarca 680 kb y contiene al menos 36 genes, de los que sólo algunos intervienen en la respuesta inmunitaria. Entre los más importantes de ellos se encuentran los genes que codifican las proteínas del complemento.

Los genes que codifican las inmunoglobulinas, los receptores de las células T, los KIR y las proteínas del MHC de clase I y II comparten secuencias de DNA y rasgos estructurales similares. Así, son miembros de una familia de genes, como los genes de la globina, los genes de la visión del color y los genes del colágeno descritos en capítulos anteriores. En la tabla 9-1 se da un resumen de los principales genes del sistema inmunitario y sus ubicaciones cromosómicas.

Es importante hacer hincapié en que las moléculas del MHC de clase I y II difieren considerablemente entre individuos, pero que todas las células de un individuo tienen las mismas moléculas de clase I y II (esta uniformidad es necesaria para su reconocimiento por las células T). En cambio, tras la recombinación de VDJ, los receptores de las células T y las inmunoglobulinas difieren de una célula a otra en un mismo individuo, lo que permite al cuerpo responder a una gran variedad de agentes infecciosos diferentes.

**Los genes de la inmunoglobulina, los receptores de las células T, los KIR y el MHC pertenecen a una familia génica. Mientras que las inmunoglobulinas y los receptores de las células T varían entre las células de un individuo, las moléculas del MHC varían entre individuos.**

### Asociaciones del MHC y enfermedad

Varias enfermedades muestran asociaciones significativas con alelos específicos del MHC: las personas con el alelo tienen muchas más probabilidades de desarrollar la enfermedad que las personas sin él. Algunos ejemplos, mencio-

nados en capítulos anteriores, con la asociación de HLA-B27 (esto es, alelo 27 del locus *HLA-B*) con la espondilitis anquilosante y de *HLA-DQB1* con la diabetes de tipo 1. Una asociación especialmente fuerte es la que se observa entre varios alelos *HLA-DR* y *-DQ* y la narcolepsia, un trastorno caracterizado por episodios de sueños repetidos e incontrolables. Tal como se muestra en la tabla 9-2, la mayoría de las asociaciones HLA-enfermedad implican a los genes del MHC de clase II.

En algunos casos, la asociación entre alelos del MHC y enfermedad está causada por un desequilibrio de ligamiento. Por ejemplo, el locus de la hemocromatosis está ligado a *HLA-A* y se observan asociaciones significativas entre *HLA-A3* y el gen de la enfermedad de la hemocromatosis (v. cap. 8). Sin embargo, no hay ningún vínculo causal conocido entre *HLA-A3* y este trastorno. Lo más probable es que la asociación represente un suceso pasado en el cual la mutación primaria de la hemocromatosis surgió en una copia del cromosoma 6 que tenía el alelo *HLA-A3*. De igual modo, la asociación entre *HLA-DQB1* y *HLA-DQA1* y narcolepsia se debe a un desequilibrio de ligamiento entre la región *HLA-DQ* y el locus cercano que causa narcolepsia (el gen del receptor de hipocretina de tipo 2).

En otros casos puede existir una asociación causal. Algunas asociaciones MHC-enfermedad implican autoinmunidad, en la cual el sistema inmunitario del cuerpo ataca sus propias células normales. Por ejemplo, la diabetes de tipo 1 se caracteriza por infiltración de células T en el páncreas y la posterior destrucción de las células  $\beta$  productoras de insulina que éstas provocan. En algunos casos, la autoinmunidad implica un «mimetismo molecular». Aquí, un péptido que estimula una respuesta inmunitaria es tan similar a los péptidos del propio cuerpo que el sistema inmune empieza a atacar a las células corporales. Este fenómeno ayuda a explicar el inicio de la espondilitis anquilosante, otra enfermedad autoinmune. Las

TABLA 9-1

Ubicación cromosómica y función de los principales genes de la respuesta inmunitaria

Sistema génico	Ubicación cromosómica	Función del producto génico
Cadena pesada de inmunoglobulina (genes <i>C</i> , <i>V</i> , <i>D</i> y <i>J</i> )	14q32	Cadena pesada, la primera parte de la molécula del anticuerpo, que se une a los antígenos extraños
Cadena ligera de inmunoglobulina $\kappa$ (genes <i>C</i> , <i>V</i> y <i>J</i> )	2p13	Cadena ligera, la segunda parte de la molécula del anticuerpo
Cadena ligera de inmunoglobulina $\lambda$ (genes <i>C</i> , <i>V</i> y <i>J</i> )	22q11	Cadena ligera, la segunda parte de la molécula del anticuerpo (puede emplearse $\kappa$ o $\lambda$ )
Receptor $\alpha$ de células T	14q11	Una cadena de receptor $\alpha$ - $\beta$ de células T, que reconoce el antígeno con la molécula del MHC
Receptor $\beta$ de células T	7q35	La otra cadena del receptor $\alpha$ - $\beta$ de células T
Receptor $\gamma$ de células T	7p15	Una cadena del receptor $\gamma$ - $\delta$ de células T
Receptor $\delta$ de células T	14q11	La segunda cadena del receptor $\gamma$ - $\delta$ de células T
MHC (clase I, II y III); incluye <i>TAP1</i> y <i>TAP2</i>	6p21	Moléculas de la superficie celular que presentan péptidos a los receptores de células T. <i>TAP1</i> y <i>TAP2</i> son moléculas transportadoras que procesan los péptidos extraños y los transportan al retículo endoplásmico
Microglobulina $\beta_2$	15q21-22	Forma la segunda cadena de la molécula del MHC de clase I
<i>RAG1</i> , <i>RAG2</i>	11p13	Recombinasas que participan en la recombinación somática VDJ



TABLA 9-2

Ejemplos de asociaciones de complejo mayor de histocompatibilidad y enfermedad

Enfermedad	Alelo asociado del MHC (HLA)	Riesgo relativo aproximado*
Diabetes de tipo 1	DQB1*0302	10
Espondilitis anquilosante	B27	90
Narcolepsia	DR2 y DQA1, DQB1	> 100
Enfermedad celíaca	DR3, DR7	10
Artritis reumatoide	DR1, DR4	5
Miastenia grave	DR3, DR7	2,5
Esclerosis múltiple	DR2	4
Pénfigo vulgar	DR4	14
Lupus eritematoso sistémico	DR3	6
Hemocromatosis	A3	20
Malaria	B53	0,59
Enfermedad de Graves	DR3	5
Psoriasis vulgar	Cw6	13
Carcinoma escamoso de cuello uterino	DQw3	7

MHC, complejo mayor de histocompatibilidad.

\*El riesgo relativo puede interpretarse aproximadamente como la posibilidad de que una persona que presenta un factor de riesgo (en este caso, un antígeno del MHC) desarrolle una enfermedad en comparación con una persona que no tiene el factor de riesgo. Así, un riesgo relativo de 4 para DR2 y esclerosis múltiple significa que las personas con DR2 tienen una probabilidad cuatro veces mayor de desarrollar esclerosis múltiple que las personas sin DR2. Un riesgo relativo < 1 (como el que se observa para la malaria y B53) indica que el factor protege frente a la enfermedad.

Datos de Bell JI, Todd JA, McDermott HO. The molecular basis of HLA-disease association. *Adv Hum Genet.* 1989;18:1-41; Doherty DG, Nepom GT. The human major histocompatibility complex and disease susceptibility. En: Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE, eds. *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics*. Vol 1. Nueva York: Churchill Livingstone; 1997; Hill AV, et al. Common West African HLA antigens are associated with protection from severe malaria. *Nature.* 1991;352:595-600; Klein J, Sato A. The HLA system. *Second of two parts. N Engl J Med.* 2000;343:782-6; y Wank R, Thomssen C. High risk of squamous cell carcinoma of the cervix for women with HLA-DQW3. *Nature.* 1991;352:723-5.

infecciones de personas con HLA-B27 positivo por microbios específicos, como *Klebsiella*, pueden provocar una reacción cruzada en la cual el sistema inmunitario confunde péptidos de algunas células normales corporales con péptidos microbianos. Otro ejemplo es el de la fiebre reumática, en la cual una infección estreptocócica inicia una reactividad cruzada entre el estreptococo y la miosina cardíaca. En cada uno de estos escenarios, el cuerpo tiene ya una pequeña población de células T autorreactivas, pero éstas permanecen inactivas e inofensivas hasta que son estimuladas por un péptido extraño muy similar a un péptido corporal y empiezan a proliferar.

La autoinmunidad también puede estar causada por defectos específicos de la regulación de los componentes del sistema inmunitario. Por ejemplo, las células T reguladoras ayudan a prevenir la formación de células inmunitarias autorreactivas y necesitan un factor de transcripción, codificado por *FOXP3*, para su desarrollo normal. Las mutaciones de *FOXP3* provocan una deficiencia de células T y una enfermedad autoinmune denominada *IPEX* (inmunodesregulación, poliendocrinopatía, enteropatía, ligado al cromosoma X).

Otras enfermedades comunes en las que interviene la autoinmunidad son la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico, la psoriasis y la esclerosis múltiple. Se calcula que aproximadamente el 5% de la población sufre algún tipo de enfermedad autoinmune.

Un número significativo de enfermedades están asociadas a alelos específicos del complejo mayor de histocompatibilidad. Algunas de estas asociaciones son el resultado del desequilibrio de ligamiento, pero la mayoría probablemente se deben a asociaciones causales en las que interviene la autoinmunidad.

### Grupos sanguíneos ABO y Rh

Otro componente del sistema inmunitario implica las moléculas de la superficie celular de los eritrocitos que pueden causar una reacción inmunitaria durante las transfusiones de sangre. Los sistemas de antígenos eritrocitarios ABO y Rh se describieron en el capítulo 3 como ejemplos iniciales de loci marcadores polimórficos. Además, son los sistemas más importantes que determinan la compatibilidad de las transfusiones de sangre.

### Sistema ABO

Hay cuatro grupos sanguíneos ABO principales: A, B, AB y O. Los primeros tres grupos representan, respectivamente, a las personas que tienen los antígenos A, B o A y B en las superficies eritrocitarias. Los individuos con el grupo O no tienen ni el antígeno A ni el B. Las personas que tienen uno de estos antígenos en las superficies eritrocitarias poseen anticuerpos



contra todos los demás antígenos en el torrente circulatorio. (Estos anticuerpos se forman en las primeras etapas de la vida como resultado de la exposición a antígenos que son idénticos a los anticuerpos A y B pero están presentes en diversos microorganismos.) Así, si una persona con el grupo B recibiera sangre del grupo A o AB, sus anticuerpos anti-A producirían una reacción grave y posiblemente mortal. Las personas del grupo O, que no tienen el antígeno A ni el B y, por tanto, presentan anticuerpos anti-A y anti-B, sufrirían una fuerte reacción ante la sangre de los otros tres tipos (A, B y AB). Antaño se creía que las personas del grupo O, al carecer de ambos tipos de antígenos, podían ser «donantes universales» (cualquiera podía aceptar su sangre). De igual modo, las personas del grupo AB se denominaban «receptores universales», ya que no tenían anticuerpos anti-A y anti-B. Sin embargo, cuando los pacientes reciben transfusiones de sangre con grandes volúmenes de suero, los anticuerpos del donante pueden reaccionar contra los antígenos eritrocíticos del receptor. Por eso, las transfusiones de sangre casi siempre se realizan con sangre del mismo grupo del receptor.

► El locus ABO codifica los antígenos eritrocitarios que pueden causar una reacción a la transfusión si donantes y recipientes no tienen los grupos adecuados.

### Sistema Rh

El grupo sanguíneo Rh está codificado por dos loci estrechamente ligados, uno de los cuales se denomina *D*. El otro locus produce antígenos Rh denominados *C* y *E* por el proceso de corte y empalme (*splicing*) alternativo del RNA mensajero. El locus *D* es de interés primario, ya que es el responsable de la incompatibilidad materno-fetal Rh y de la enfermedad resultante, la anemia hemolítica del recién nacido. Las personas con el genotipo *DD* o *Dd* tienen el antígeno Rh en los eritrocitos y son Rh positivas. Los homocigotos recesivos, con el genotipo *dd*, son Rh negativos y no tienen el antígeno Rh. En torno al 85% de los norteamericanos son Rh positivos y alrededor del 15%, Rh negativos.

A diferencia del sistema ABO, en el cual los anticuerpos se forman normalmente en respuesta a los antígenos presentados por otros microorganismos, la producción de anticuerpos anti-Rh requiere un estímulo del propio antígeno Rh humano. Una persona Rh negativa no empieza a producir anticuerpos anti-Rh a menos que se vea expuesto al antígeno Rh, habitualmente mediante una transfusión de sangre o durante el embarazo. La incompatibilidad materno-fetal se da cuando un varón Rh positivo y una mujer Rh negativa tienen hijos. Si el genotipo del varón es *DD*, todos sus hijos serán Rh positivos y tendrán antígenos Rh en los eritrocitos. Si el varón es un heterocigoto, con genotipo *Dd*, la mitad de sus hijos serán Rh positivos, de media.

Normalmente no hay problemas con el primer hijo Rh incompatible, porque muy pocos eritrocitos del feto atraviesan la barrera placentaria durante la gestación. Cuando la placenta se desprende en el nacimiento, generalmente un gran número de eritrocitos fetales se introducen en el torrente circulatorio de la madre. Estas células, que contienen los antígenos Rh, estimulan la producción de anticuerpos anti-Rh en la madre.

Estos anticuerpos persisten en el torrente circulatorio mucho tiempo y, si el siguiente hijo vuelve a ser Rh positivo, los anticuerpos anti-Rh se introducen en el torrente circulatorio del feto y destruyen sus glóbulos rojos. A medida que avanza la destrucción, el feto se vuelve anémico y empieza a liberar numerosos eritroblastos (eritrocitos nucleados inmaduros) en su sangre. Este fenómeno es el responsable del término descriptivo *eritroblastosis fetal*. La anemia puede provocar un aborto espontáneo o la muerte fetal. Dado que los anticuerpos de la madre permanecen en el sistema circulatorio del recién nacido, la destrucción de glóbulos rojos puede proseguir después del nacimiento. Esto causa una acumulación de bilirrubina y un aspecto icterico poco después del nacimiento. Sin transfusiones de reposición, con las que el niño recibe glóbulos rojos Rh negativos, la bilirrubina se deposita en el cerebro, produciendo daños cerebrales y, normalmente, la muerte. Los niños que no mueren pueden desarrollar retraso mental, parálisis cerebral o sordera de alta frecuencia.

En los norteamericanos de ascendencia europea, aproximadamente el 13% de los emparejamientos son Rh incompatibles. Afortunadamente, en la actualidad existe un tratamiento sencillo para evitar la sensibilización de la madre al Rh. Durante el embarazo y después del mismo, la madre Rh negativa recibe inyecciones de inmunoglobulina anti-Rh, que consiste en anticuerpos anti-Rh. Estos anticuerpos destruyen los eritrocitos fetales presentes en el torrente circulatorio de la madre antes de que estimulen la producción de anticuerpos anti-Rh maternos. Dado que los anticuerpos inyectados no permanecen en la sangre de la madre mucho tiempo, no afectan a los hijos venideros. Para evitar la sensibilización, estas inyecciones deben administrarse con cada embarazo. Además, la madre Rh negativa debe tener cuidado de no recibir una transfusión con sangre Rh positiva, porque también estimularía la producción de anticuerpos anti-Rh.

► La incompatibilidad Rh materno-fetal (madre Rh negativa y feto Rh positivo) puede producir anemia hemolítica del recién nacido si los anticuerpos anti-Rh de la madre atacan al feto. La administración de inmunoglobulina Rh a la madre evita esta reacción.

Una forma más infrecuente de incompatibilidad materno-fetal puede producirse cuando una madre del grupo sanguíneo O está embarazada de un feto con el grupo A o B. Normalmente, la anemia hemolítica del recién nacido producida por esta combinación es tan leve que no necesita tratamiento. Curiosamente, si la madre también es Rh negativo y el niño es Rh positivo, la incompatibilidad ABO protege frente a la incompatibilidad Rh, más grave. Esto se debe a que cualquier glóbulo rojo fetal que se introduce en el sistema de la madre es destruido rápidamente por los anticuerpos anti-A o anti-B maternos antes de que puedan crearse anticuerpos anti-Rh.

### ENFERMEDADES POR INMUNODEFICIENCIA

Las enfermedades por inmunodeficiencia se dan cuando uno o varios componentes del sistema inmunitario (p. ej., células T, células B, MHC, proteínas del complemento) están ausentes o no funcionan con normalidad. Las enfermedades por inmunodeficiencia primaria están causadas por anomalías de las



células del sistema inmunitario y, en general, tienen su origen en alteraciones genéticas. Hasta la fecha, se han descrito más de 100 síndromes distintos por inmunodeficiencia primaria y se calcula que estas enfermedades afectan a menos a 1 de cada 10.000 personas. La inmunodeficiencia secundaria se produce cuando componentes del sistema inmunitario son alterados o destruidos por otros factores, como radiación, infección o fármacos. Por ejemplo, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), que causa el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), ataca a los macrófagos y los linfocitos T auxiliares, que son componentes fundamentales del sistema inmunitario. El resultado es una mayor susceptibilidad a una gran cantidad de infecciones oportunistas.

Las enfermedades por inmunodeficiencia de células B producen una susceptibilidad especial a las infecciones bacterianas recurrentes, como las ocasionadas por *Streptococcus pneumoniae*. Un ejemplo importante de inmunodeficiencia de células B es la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (XLA). Los pacientes con este trastorno, que en su gran mayoría son varones, carecen por completo de células B y no tienen IgA, IgE, IgM ni IgD en la sangre. Dado que la IgG atraviesa la placenta durante el embarazo, los niños con XLA presentan cierto grado de respuesta inmunitaria de células B durante los primeros meses de vida. No obstante, las existencias de IgG se agotan con rapidez y los niños desarrollan infecciones bacterianas recurrentes. Se los trata con grandes cantidades de globulina  $\gamma$ . La XLA tiene su origen en mutaciones de un gen (*BTK*) que codifica una tirosinasa de células B necesaria para la maduración normal de las células B. Las mutaciones de los genes que codifican las cadenas pesadas y ligeras de

inmunoglobulina pueden causar inmunodeficiencia de células B autosómica recesiva.

Las enfermedades por inmunodeficiencia de células T afectan directamente a las células T, pero también a la respuesta inmunitaria humoral, porque la proliferación de las células B depende en gran parte de las células T auxiliares. Así, los pacientes afectados desarrollan inmunodeficiencia combinada grave (SCID; del inglés *severe combined immune deficiency*) y son susceptibles a numerosas infecciones oportunistas, incluyendo las producidas por *Pneumocystis jiroveci* (un protozoo que suele infectar a los pacientes con sida). Sin trasplantes de médula ósea, normalmente estos pacientes mueren en los primeros años de vida. Aproximadamente la mitad de los casos de SCID están causados por mutaciones recesivas ligadas al cromosoma X en un gen que codifica la cadena  $\gamma$  presente en seis receptores de citocinas distintos (los de las interleucinas 2, 4, 7, 9, 15 y 21). Al estar ausentes estos receptores, las células T y los linfocitos citolíticos naturales no pueden recibir las señales que necesitan para su maduración normal. Todos estos receptores interactúan con una molécula de señalización intracelular denominada Jak3. Como cabría esperar, las personas que no tienen Jak3 debido a mutaciones autosómicas recesivas del gen *JAK3* experimentan una forma de SCID muy similar a la forma ligada al cromosoma X antes descrita.

En torno al 15% de los casos de SCID están causados por deficiencia de adenosina desaminasa (ADA), un trastorno autosómico recesivo del metabolismo de la purina que provoca la acumulación de metabolitos tóxicos para las células B y T. Este tipo de SCID, así como la forma ligada al cromosoma X, puede tratarse con trasplante de médula ósea, y algunos

TABLA 9-3

Ejemplos de enfermedades por inmunodeficiencia primaria

Trastorno	Modo de herencia	Descripción breve
Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X	XR	La ausencia de células B provoca infecciones bacterianas recurrentes
SCID (defecto del receptor de citocinas de cadena $\gamma$ o deficiencia de ADA)	XR, AR	Deficiencia de células T que provoca también alteración de la respuesta inmunitaria humoral; mortal si no se trata con trasplante de médula ósea o terapia génica
SCID por deficiencia de Jak3	AR	Deficiencia de proteínasa que provoca deficiencia de células T y células B
SCID por deficiencia de <i>RAG1</i> o <i>RAG2</i> ; síndrome de Omenn	AR	La falta de actividad de la recombinasa altera la recombinación VDJ, lo que provoca deficiencia de células B y T
SCID por deficiencia de cadena $\alpha$ de la interleucina 7	AR	Deficiencia de células T que provoca una alteración de la respuesta de las células B
Deficiencia de cinasa Zap70	AR	Ausencia de células T citotóxicas; células T auxiliares defectuosas; respuesta de los anticuerpos alterada
Deficiencia de purina nucleósido fosforilasa	AR	Trastorno del metabolismo de la purina que provoca deficiencia de células T
Síndrome del linfocito desnudo	AR	La expresión alterada del MHC de clase I (mutación de <i>TAP2</i> ) provoca deficiencia de células T y B en el síndrome del linfocito desnudo del tipo 1; las mutaciones de los factores de transcripción de los genes del MHC de clase II provocan la ausencia relativa de células T auxiliares en el síndrome del linfocito desnudo de tipo 2
Defectos del sistema del complemento	Mayormente AR	Mayor susceptibilidad a las infecciones bacterianas y otras
Anomalía de DiGeorge	AD, esporádica	Las malformaciones congénitas incluyen rasgos faciales anómalos, cardiopatía congénita y anomalía del timo que provoca deficiencia de células T
Ataxia telangiectasia	AR	Defecto de reparación del DNA que se caracteriza por marcha inestable (ataxia), telangiectasia (capilares dilatados) y anomalía del timo causante de deficiencia de células T



TABLA 9-3

## Ejemplos de enfermedades por inmunodeficiencia primaria (cont.)

Trastorno	Modo de herencia	Descripción breve
Síndrome de Wiskott-Aldrich	XR	Plaquetas anormales y pequeñas, eccema y células T anormales que provocan susceptibilidad a las infecciones oportunistas
Síndrome de Chediak-Higashi	AR	Albinismo parcial, ensamblaje lisosómico defectuoso, gránulos citoplásmicos gigantes, linfocitos citolíticos naturales y neutrófilos anormales que provocan infecciones bacterianas recurrentes
Deficiencia de adherencia leucocitaria	AR	Las mutaciones en el gen del receptor de la integrina dan lugar a fagocitos que no pueden reconocer ni ingerir microorganismos, lo que provoca infecciones bacterianas graves
Enfermedad granulomatosa crónica	XR, AR	Los fagocitos ingieren los microbios, pero no pueden eliminarlos; provoca la formación de granulomas e infecciones recurrentes
Síndrome de hiper-IgE	AD, AR	Infecciones estafilocócicas recurrentes, valores de IgE sérica notablemente elevados, rasgos faciales toscos
Deficiencia de IRAK-4		Defecto del receptor de tipo Toll/interleucina 1 causado por deficiencia de cinasa 4 asociada al receptor de la interleucina 1 (IRAK-4), que provoca infecciones bacterianas extracelulares (especialmente por <i>Streptococcus pneumoniae</i> ) y micóticas
AD, autosómico dominante; AR, autosómico recesivo; SCID, inmunodeficiencia combinada grave; XR, recesivo ligado al cromosoma X.		

casos se están tratando experimentalmente con terapia génica (v. cap. 13).

La SCID puede surgir también por mutaciones de *RAG1* o *RAG2*, dos de los genes que intervienen en la recombinación VDJ y en la formación correcta de receptores de células T y B. Estas mutaciones producen una inmunodeficiencia combinada de células B y T, aunque se producen linfocitos citolíticos naturales normales. En la tabla 9-3 se dan otros ejemplos de SCID.

Varios defectos del sistema inmunitario producen linfocitos que no tienen moléculas del MHC en sus superficies. Se denominan colectivamente *síndrome del linfocito desnudo*. Una forma de este síntoma está causada por mutaciones del gen *TAP2*. La proteína de *TAP2* ayuda a transportar péptidos al retículo endoplásmico, donde se unen a moléculas del MHC de clase I. Un defecto en la proteína *TAP2* desestabiliza las moléculas del MHC de clase I de manera que no se expresan en la superficie celular. Dado que la exposición a moléculas del MHC es necesaria para el desarrollo normal de las células T en el timo, el síndrome del linfocito desnudo provoca una reducción grave del número de células T y B funcionales. Este síndrome puede estar causado también por defectos en varios factores de transcripción diferentes que se unen a los activadores en la región del MHC de clase II. El resultado es la ausencia de moléculas del MHC de clase II en las APC, deficiencia de células T auxiliares y la consiguiente falta de producción de anticuerpos.

La enfermedad granulomatosa crónica es un trastorno por inmunodeficiencia primaria en el cual los fagocitos pueden ingerir bacterias y hongos pero no matarlos. Esto provoca una respuesta inmunitaria celular persistente a los microbios ingeridos, lo que resulta en la formación de granulomas (lesiones inflamatorias nodulares que contienen macrófago) que dan su nombre a la enfermedad. Estos pacientes desarrollan neumonía, infecciones de los ganglios linfáticos y abscesos en la piel, el hígado y otros lugares. La causa más frecuente de la enfermedad

granulomatosa crónica es una mutación ligada al cromosoma X, pero también hay al menos tres genes autosómicos recesivos que pueden provocar enfermedad granulomatosa crónica. El gen que causa enfermedad granulomatosa crónica ligada al cromosoma X fue el primer gen causante de enfermedad en ser aislado mediante clonación posicional. Codifica una unidad del citocromo b, una proteína que necesitan los fagocitos para realizar el metabolismo del oxígeno que elimina los microbios.

Se han identificado múltiples defectos de las diversas proteínas que componen el sistema del complemento. La mayoría se heredan en forma de trastornos autosómicos recesivos y provocan una mayor susceptibilidad a las infecciones bacterianas.

Por último, varios síndromes incluyen la inmunodeficiencia en su cuadro clínico. Un ejemplo es la secuencia de DiGeorge (v. cap. 6), en la cual la falta de desarrollo del timo provoca deficiencia de células T. El síndrome de Wiskott-Aldrich es un trastorno recesivo ligado al cromosoma X que cursa con deficiencias de plaquetas y células B y T. Está causado por mutaciones de un gen (*WAS*) cuyo producto proteínico es necesario para la formación normal del citoesqueleto celular. Diversos síndromes que implican inestabilidad del DNA se caracterizan por inmunodeficiencia (p. ej., ataxia telangiectasia, síndrome de Bloom, anemia de Fanconi; v. cap. 3).

Las enfermedades por inmunodeficiencia primaria implican defectos intrínsecos de las células de la respuesta inmunitaria (células B, células T, MHC, sistema del complemento o fagocitos) y normalmente están causadas por alteraciones genéticas. Los trastornos por inmunodeficiencia secundaria, de los cuales el sida es un ejemplo, tienen su origen en factores externos. También se observa inmunodeficiencia en varios síndromes genéticos, incluyendo diversos trastornos por inestabilidad del DNA.



### Preguntas de estudio

1. Compare las funciones de las moléculas del MHC de clase I y de clase II.
2. Las moléculas del MHC y las inmunoglobulinas muestran una gran diversidad pero de diferentes maneras. ¿En qué y por qué difieren estos tipos de diversidad?
3. ¿En qué se parecen los receptores de células T y las inmunoglobulinas? ¿En qué se diferencian?
4. Si hay 80 segmentos V, 6 segmentos J y 30 segmentos D que pueden codificar una cadena pesada de inmunoglobulina de una clase concreta, ¿cuántas inmunoglobulinas diferentes pueden formarse en función de la recombinación somática sola?
5. Cuando se buscan donantes para receptores de trasplantes de órganos, muchas veces los hermanos son donantes deseables porque tienen más probabilidades de tener un HLA compatible con el receptor. Si suponemos que no hay entrecruzamiento dentro de los loci de HLA y suponemos cuatro haplotipos de HLA diferentes en los progenitores, ¿cuál es la probabilidad de que un receptor de órgano tenga un HLA idéntico al de un hermano donante?
6. ¿Qué tipos de emparejamientos producirán incompatibilidad Rh materno-fetal?

### Bibliografía recomendada

- Charron D. Immunogenetics today: HLA, MHC and much more. *Curr Opin Immunol.* 2005;17:493-7.
- Cunningham-Rundles C, Ponda PP. Molecular defects in T- and B-cell primary immunodeficiency diseases. *Nat Rev Immunol.* 2005;5:880-92.
- Horton R, Wilming L, Rand V, et al. Gene map of the extended human MHC. *Nature Rev Genet.* 2004;5:889-99.
- Krogsgaard M, Davis MM. How T cells «see» antigen. *Nat Immunol.* 2005;6:239-45.
- Nossal CJ. The double helix and immunology. *Nature.* 2003;421:440-4.
- O'Brien SJ, Nelson GW. Human genes that limit AIDS. *Nat Genet.* 2004;36:565-74.
- O'Neill LA. Immunity's early-warning system. *Sci Am.* 2005;292:24-31.

- Peled JU, Kuang FL, Iglesias-Ussel MD, et al. The biochemistry of somatic hypermutation. *Annu Rev Immunol.* 2008;26:481-511.
- Rioux JD, Abbas AK. Paths to understanding the genetic basis of autoimmune disease. *Nature.* 2005;435:584-9.
- Roitt I, Brostoff J, Male D, Roth DA. *Immunology*, 7.<sup>a</sup> ed. St. Louis: Mosby; 2006.
- Schwartz RS. Diversity of the immune repertoire and immunoregulation. *N Engl J Med* 2003;348:1017-26.
- Trowsdale J. HLA genomics in the third millennium. *Curr Opin Immunol.* 2005;17:498-504.

### Recursos en Internet

- Immunogenetics Database <http://www.ebi.ac.uk/imgt/>
- Molecular Immunology Tutorial <http://www.mi.interhealth.info/>



# Capítulo 10

## GENÉTICA DEL DESARROLLO

La genética del desarrollo es el estudio de la manera en que las instrucciones codificadas en los genes controlan y coordinan el desarrollo de un organismo, desde la fertilización hasta la muerte. Se trata de un campo importante para los profesionales sanitarios porque las mutaciones génicas pueden alterar los procesos del desarrollo, provocando un mayor riesgo de anomalías congénitas, retraso mental y cáncer. En Estados Unidos, entre el 2 y el 3% de todos los niños nacidos vivos presentan una anomalía congénita importante (esto es, que tiene un impacto sustancial en la salud), lo que significa que cada año nacen aproximadamente 100.000 niños con una anomalía congénita. Las anomalías congénitas son la causa principal de muerte de los lactantes\* en Estados Unidos y están asociadas a una morbilidad sustancial.

Las anomalías congénitas pueden aparecer aisladas o ser manifestaciones de uno de los varios miles de síndromes congénitos conocidos. Se ignora la etiología de la mayoría de las anomalías congénitas; sin embargo, una parte importante están causadas por mutaciones de genes, ya sean solos o en combinación, que controlan el desarrollo normal. La caracterización de los genes y procesos que coordinan el desarrollo animal ha revolucionado nuestro conocimiento de la base molecular de las anomalías congénitas humanas. En el presente capítulo se realiza una breve revisión de los genes y proteínas que controlan el desarrollo para comentar a continuación algunos de los procesos fundamentales del desarrollo que, en caso de alteración, causan anomalías congénitas.

### DESARROLLO

#### Conceptos básicos

El desarrollo animal puede definirse como el proceso mediante el cual un óvulo fertilizado se convierte en un organismo maduro capaz de reproducirse. Un único óvulo fertilizado se divide y crece para formar diferentes tipos celulares, tejidos y órganos, todos los cuales se disponen en un **plan corporal** (esto es, el ordenamiento y la configuración de las partes del cuerpo) específico de la especie. Muchas de las instrucciones necesarias para el desarrollo normal están codificadas por los genes del animal. Dado que los genes de todas las células de un organismo son idénticos, surgen varios interrogantes: ¿cómo forman las células con constituciones genéticas idénticas un organismo

adulto complejo compuesto de muchas células y tejidos diferentes? ¿Qué controla el destino de cada célula, instruyendo a una célula para que se convierta, por ejemplo, en una célula cerebral o hepática? ¿Cómo se organizan las células en tejidos discretos? ¿Cómo se determina el plan corporal de un organismo? Responder estos interrogantes fundamentales ha sido un importante centro de interés de la biología del desarrollo durante más de un siglo. El ritmo de los descubrimientos se ha acelerado de manera espectacular en las últimas décadas y estos descubrimientos nos están ayudando a comprender las causas de las malformaciones humanas y los síndromes genéticos.

Por razones éticas y técnicas, es difícil estudiar los primeros sucesos del desarrollo en los embriones humanos. En consecuencia, para facilitar el estudio del desarrollo se emplean diversos modelos de organismos no humanos (tabla 10-1). Este método es factible porque los elementos principales (genes y vías) que controlan el desarrollo animal se conservan en una amplia variedad de especies y planes corporales. Además, muchos interruptores reguladores y vías de señalización se utilizan en repetidas ocasiones durante el desarrollo para controlar diversos sucesos de configuración y diferenciación. Esto pone de relieve el concepto de que la evolución de la especie avanza, en parte, mediante pequeños ajustes continuos con programas de desarrollo similares para efectuar cambios en el fenotipo de un organismo.

Por ejemplo, la **expresión ectópica** (esto es, la expresión del producto génico en una ubicación anormal) del gen *eyeless* de la *Drosophila* provoca la formación de un ojo bien formado pero situado en un lugar incorrecto (fig. 10-1). Los ratones tienen un gen homólogo, *Pax6*<sup>†</sup>, cuyas mutaciones producen ojos anormalmente pequeños. Cuando se inserta ectópicamente en la *Drosophila*, *Pax6* vuelve a producir un ojo de mosca desplazado. Las mutaciones del homólogo humano, *PAX6*, causan defectos oculares como cataratas y aniridia (ausencia de iris). *PAX6*, *Pax6* y *eyeless* son genes homólogos que codifican factores de transcripción del DNA (v. cap. 3). Aunque los ancestros de la *Drosophila* y el ratón divergieron del linaje que llevó a los humanos hace 500 y 60 millones de años, respectivamente, los genes y vías implicados en el desarrollo ocular se han conservado.

\*Un lactante es una persona menor de un año de edad.

<sup>†</sup>Por convención, se escriben en mayúscula todas las letras de los genes humanos, pero sólo la letra inicial de los nombres de los genes de los ratones, excepto en las mutaciones recesivas, que empiezan con minúscula.



TABLA 10-1

## Modelos animales del desarrollo humano

Organismo	Tiempo de generación*	Ventajas	Inconvenientes
<i>Caenorhabditis elegans</i> (nematodo)	9 días	Destino de cada célula conocido Genoma bien caracterizado Fácil de criar y mantener	Plan corporal distinto al de los vertebrados Los tejidos no pueden cultivarse
<i>Drosophila melanogaster</i> (mosca de la fruta)	10 días	Fácil de criar Poblaciones grandes Gran base de datos de mutantes Los cribados amplios son factibles y asequibles	Plan corporal distinto al de los vertebrados Debe almacenarse vivo; no puede congelarse A menudo, anatomopatología diferente a la de los humanos
<i>Danio rerio</i> (pez cebra)	3 meses	Embrión transparente Fácil de mantener Poblaciones grandes Los cribados amplios son factibles y asequibles	La modificación génica dirigida es difícil
<i>Xenopus laevis</i> (rana)	12 meses	El embrión transparente es grande y fácil de manipular	El genoma tetraploide dificulta los experimentos genéticos
<i>Gallus gallus</i> (pollo)	5 meses	Embrión fácil de observar y manipular	Experimentos genéticos difíciles
<i>Mus musculus</i> (ratón)	2 meses	Anatomopatología similar a los humanos Instrumentos excelentes para la caracterización fenotípica Modificación génica dirigida sencilla Genoma completamente anotado disponible	Relativamente caro de mantener Manipulación del embrión complicada
<i>Papio hamadryas</i> (babuino)	60 meses	Anatomopatología y fisiología similares a las de los humanos	Muy caro de mantener Poblaciones pequeñas Tiempo de generación prolongado Grandes problemas éticos con el uso de primates

\* El tiempo de generación se define como la edad en la cual el organismo es capaz de reproducirse por primera vez.



FIGURA 10-1

Relaciones evolutivas entre los homólogos de *PAX6* y los fenotipos asociados, que ilustran la conservación funcional de los genes *Pax* en humanos, ratones y *Drosophila*. **A**, Las mutaciones del *PAX6* humano causan aplasia de los iris, o aniridia. **B**, La pérdida de función del *Pax6* murino causa ojos pequeños (izquierda) en comparación con el ratón no manipulado (derecha). **C**, La expresión errónea de *eyeless* en el tejido destinado a convertirse en antena provoca la formación de un ojo normal pero desplazado (punta de flecha) en su lugar.

(**A** de Jones KL. *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*. 6.ª ed. Filadelfia: Mosby; 2006. p. 53. **B** Por cortesía de James Lauderdale, University of Georgia. **C** de Science. 1995 Mar 24; 267[5205]. Reproducido con la autorización de la AAAS.)

Aproximadamente entre el 2 y el 3% de los niños nacen con una anomalía congénita reconocible. Muchas anomalías congénitas están causadas por mutaciones de los genes que codifican elementos de las vías que controlan el desarrollo. Estas vías están altamente conservadas en las diversas especies animales. Así, los estudios con modelos animales no humanos son inestimables para comprender el desarrollo humano y las causas de las anomalías congénitas.

### Perspectiva general de los principales procesos del desarrollo embrionario

En el desarrollo del embrión intervienen varios procesos principales. Se trata de la especificación del eje, la formación de patrón del desarrollo y la organogénesis. Tal como indica su nombre, la formación de patrón describe una serie de pasos en los cuales las células diferenciadas se organizan espacialmente en tejidos y órganos. Las interacciones de estas células están mediadas por



procesos como la inducción, que tiene lugar cuando las células de una región embrionaria influyen en la organización y diferenciación de las células de una segunda región. La especificación de eje consiste en la definición de los principales ejes del cuerpo: ventral/dorsal, anterior/posterior, medial/lateral e izquierda/derecha. La especificación de la polaridad (dirección) es una parte importante de este proceso. Cuando se especifican los ejes, empieza la formación de los órganos y las extremidades (organogénesis). En cada uno de estos procesos principales intervienen diferentes proteínas que forman estructuras y emiten señales para coordinar el desarrollo del embrión. A continuación se describen los principales tipos de estas proteínas, así como los genes que las codifican.

**En el desarrollo embrionario intervienen los procesos de formación del patrón de desarrollo, especificación de eje y organogénesis. Cada uno de estos procesos está controlado por una serie de proteínas que emiten señales y forman estructuras necesarias para el desarrollo normal del embrión.**

### MEDIADORES GENÉTICOS DEL DESARROLLO: EL INSTRUMENTAL MOLECULAR

Los genes necesarios para el desarrollo normal codifican muchos productos diferentes, incluyendo moléculas de señalización y sus receptores, factores de transcripción del DNA, componentes de la matriz extracelular, enzimas, sistemas de transporte y otras proteínas. Cada uno de estos mediadores genéticos se expresa en combinaciones de patrones espacial y temporalmente superpuestos que controlan los distintos procesos del desarrollo. Como se detalla en este capítulo, las mutaciones de los genes implicados en el desarrollo constituyen una causa frecuente de anomalías congénitas.

### Moléculas de señalización paracrina

Normalmente las interacciones entre las células adyacentes están mediadas por proteínas que pueden difundirse en pequeñas distancias para inducir una respuesta. Estas moléculas son denominadas con frecuencia factores paracrinicos, porque se secretan en el espacio circundante de una célula (a diferencia de las hormonas, que se secretan en el torrente circulatorio). Se han aislado factores paracrinicos estrechamente relacionados en diversos organismos, lo que pone de manifiesto el empleo

de moléculas homólogas en todo el reino animal. Hasta la fecha, se han descrito cuatro familias principales de señalización paracrina: la familia del factor de crecimiento fibroblástico (FGF) la familia Hedgehog, la familia Wingless (Wnt) y la familia del factor de crecimiento transformador  $\beta$  (TGF- $\beta$ ). Cada una de estas moléculas de señalización se une a uno o varios receptores para crear una respuesta y las mutaciones de los genes que codifican estas moléculas pueden provocar una comunicación intercelular anormal. En el comentario clínico 10-1 se describe la familia del FGF y los receptores asociados; las otras tres familias se describen en esta sección.

El primer miembro de la familia Hedgehog se aisló originalmente en una *Drosophila* mutante con pelos en una zona que está desnuda en la mosca normal (de ahí el nombre *hedgehog*, «erizo»). Los vertebrados contienen varios homólogos de *hedgehog*, de los cuales el de uso más generalizado es el denominado *Sonic hedgehog* (*Shh*). Entre sus numerosas funciones, *Shh* participa en la especificación de eje, en la inducción de neuronas motoras dentro de la placa neural y en la configuración de las extremidades. El receptor primario de *Shh* es una proteína transmembrana codificada por un gen llamado *patched*. La acción normal de *patched* consiste en inhibir la función de otra proteína transmembrana denominada *smoothened*, codificada por el gen *Smo*. La unión de *Shh* al receptor *patched* provoca la desinhibición de *smoothened* y la activación de la cascada de señalización intracelular dirigida a los miembros de la familia GLI de factores de transcripción (fig. 10-2).

Las mutaciones del homólogo humano, *PATCHED* (*PTC*), causan el síndrome de Gorlin (v. fig. 10-2), un trastorno que se caracteriza por anomalías de las costillas, quistes mandibulares y carcinomas basocelulares (una forma de cáncer cutáneo). También se han hallado mutaciones somáticas de *PTC* en carcinomas basocelulares esporádicos. Así, las mutaciones de la línea germinal de *PTC* alteran la regulación de las células del desarrollo para causar anomalías congénitas, y las mutaciones somáticas de *PTC* pueden alterar la regulación de células diferenciadas terminalmente para causar cáncer.

La familia de genes Wnt debe su nombre al gen *wingless* de la *Drosophila* y a uno de sus homólogos vertebrados, *integrated*. El gen *wingless* establece la polaridad durante la formación de los miembros de la *Drosophila* y los integrantes de la familia Wnt desempeñan papeles similares en los vertebrados. Los genes Wnt codifican glucoproteínas secretadas que se unen



### COMENTARIO CLÍNICO 10-1

#### Trastornos de los receptores del factor de crecimiento fibroblástico

Los receptores del factor de crecimiento fibroblástico (FGFR) son glucoproteínas altamente homólogas, con una estructura común que consiste en un péptido señal (una secuencia de aminoácidos que ayuda a dirigir la proteína a su ubicación celular correcta), tres dominios de tipo inmunoglobulínico (Ig-like), un segmento membranario y un dominio intracelular de tirosincinasa. Los FGFR son receptores para al menos 22 factores de crecimiento fibroblásticos (FGF) que intervienen en una amplia variedad de procesos biológicos, incluyendo migración, crecimiento y diferenciación celulares. Con afinidades diversas, los FGF se unen a los FGFR, lo que lleva a la fosforilación, y de ahí a la activación, del dominio de la tirosincinasa.

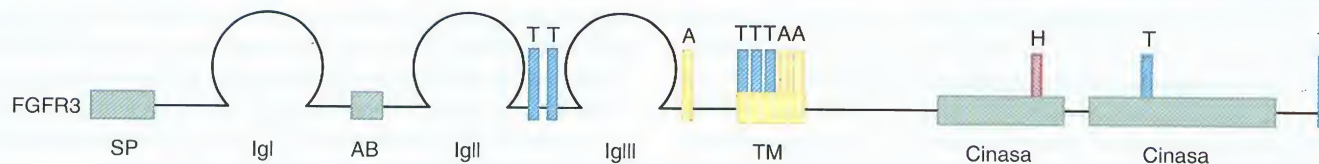
Los FGFR están altamente expresados en el hueso en desarrollo y muchos trastornos humanos autosómicos dominantes de crecimiento óseo generalizado (esto es, displasias esqueléticas) tienen su origen en los genes de los FGFR. El más prevalente de estos trastornos, que afecta a más de 250.000 personas de todo el mundo, es la acondroplasia (ACH), que se caracteriza por estatura baja desproporcionada (esto es, las extremidades son desproporcionadamente más cortas que el tronco) y macrocefalia (v. cap. 4). Casi todas las personas con ACH presentan una sustitución de glicina  $\rightarrow$  arginina en el dominio transmembranario de *FGFR3*, que provoca la activación de *FGFR3* constitutivo.

(Continúa)



## COMENTARIO CLÍNICO 10-1

## Trastornos de los receptores del factor de crecimiento fibroblástico (cont.)



Hipocondroplasia (H)

Displasia tanatofórica (T)

Acondroplasia (A)



A



B



C

Arriba, Dibujo esquemático de la proteína del receptor del factor de crecimiento fibroblástico 3 (*FGFR3*). Los dominios funcionales importantes de *FGFR3* son un péptido señal (SP), tres dominios de tipo inmunoglobulínico (Ig), una secuencia ácida (AB), un dominio transmembranario (TM) y un dominio de tirosincinasa partida (Kinase). Se indican las ubicaciones de las mutaciones puntuales que causan acondroplasia (A; gris), hipocondroplasia (H; azul oscuro) y displasia tanatofórica (T; azul claro). Abajo, Fotografías de niños con mutaciones de *FGFR3*. A, Niño con hipocondroplasia. Presenta miembros ligeramente cortos en relación con el tronco. B, Niño con displasia tanatofórica, la más común de las displasias esqueléticas mortales. Muestra miembros notablemente cortos y una caja torácica muy estrecha. C, Niña con acondroplasia. Tiene extremidades cortas en relación con la longitud del tronco (que producen pliegues de la piel en brazos y piernas), frente prominente y raíz nasal hundida.

(Modificado de Webster MK, Donoghue DJ. *FGFR activation in skeletal disorders: Too much of a good thing*. Trends Genet. 1997;13:178-82.)

*FGFR3* se expresa normalmente en los condrocitos en reposo, donde contiene la proliferación y diferenciación de los condrocitos. La activación excesiva causa una mayor inhibición del crecimiento de los condrocitos, provocando anomalías esqueléticas. El grado de activación de *FGFR3*, que varía en función de cuál sea el dominio alterado, se corresponde a la gravedad del acortamiento de los huesos largos. Los grados menores de activación producen las anomalías esqueléticas más leves que se observan en la hipocondroplasia, mientras que una activación notablemente elevada causa un síndrome de estatura baja prácticamente mortal denominado *displasia tanatofórica*.

Estos datos indican que una posible estrategia terapéutica podría ser reducir o bloquear la actividad de *FGFR3*. Sin embargo, es necesario mantener una función residual del *FGFR3* para el desarrollo normal. En los ratones, las mutaciones que inactivan *FGFR3* causan la expansión de las zonas de cartilago proliferante y aumento del crecimiento de los huesos largos, dando lugar a ratones más largos de la media. En los humanos con un

síndrome infrecuente causado por una mutación de *FGFR3* que supuestamente reduce su funcionamiento se ha observado un aumento medio de la altura similar.

El crecimiento óseo anormal también es característico de un grupo de trastornos autosómicos dominantes que se caracterizan por la fusión prematura (sinostosis) de las suturas craneales, cráneo deformado y diversos tipos de anomalías de las extremidades. En conjunto, estos trastornos se denominan *síndromes de craneosinostosis*. Las mutaciones de *FGFR1*, *FGFR2* y *FGFR3* causan al menos seis trastornos de craneosinostosis diferentes, el más conocido de los cuales es el síndrome de Apert. A veces la misma mutación puede provocar dos o más síndromes de craneosinostosis diferentes. Por ejemplo, una sustitución de cisteína → tirosina en *FGFR2* puede dar lugar al síndrome de Pfeiffer o de Crozon. Esto permite suponer que otros factores, como los genes modificadores, son en parte responsables de los diferentes fenotipos.





A, Rostro de un niño con síndrome de Apert. Obsérvese que el cráneo es largo y estrecho. Los ojos son protuberantes debido a la escasa profundidad de las órbitas óseas. B, Mano de un niño con síndrome de Apert, con pulgar ancho y fusión del resto de los dedos (sindactilia). (De Jones KL. *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*. 6.ª ed. Filadelfia: Mosby; 2006.)

Síndromes de craneosinostosis causados por mutaciones de los receptores del factor de crecimiento fibroblástico

Gen	Síndrome	Característica
FGFR1	Pfeiffer	Pulgares anchos, hipertelorismo
FGFR2	Apert	Hipoplasia medifacial, fusión de los dedos
	Pfeiffer	Pulgares anchos, hipertelorismo
	Crouzon	Hipoplasia medifacial, proptosis ocular
	Beare-Stevenson	Hipoplasia medifacial, piel arrugada
	Jackson-Weiss	Hipoplasia medifacial, anomalías de los pies
FGFR3	Crouzon	Hipoplasia medifacial, proptosis ocular, acantosis pigmentaria*
	Muenke (craneosinostosis no sindrómica)	Hipoplasia medifacial, braquidactilia, pérdida auditiva

\*La acantosis pigmentaria se caracteriza por piel hiperplásica e hipertrófica de pigmentación variable, que en la mayoría de los casos cubre las axilas, el cuello, los genitales y las superficies angulosas.

a los miembros de las familias *frizzled* y de la proteína relacionada con el receptor de la lipoproteína de baja densidad (LDL). En los humanos se han identificado 19 genes Wnt diferentes, que participan en una gran variedad de procesos del desarrollo, incluyendo la especificación del eje dorsal/ventral y la formación del cerebro, músculos, gónadas y riñones. La homocigosidad para las mutaciones de *WNT3* causa tetraamelia (ausencia de las cuatro extremidades) en los humanos y una señalización anormal de Wnt se ha asociado a la formación de tumores.

La familia de supergenes<sup>‡</sup> TGF- $\beta$  está compuesta por un gran grupo de genes estructuralmente relacionados que codifican proteínas que forman homodímeros o heterodímeros. Los miembros de la familia de supergenes TGF- $\beta$  incluyen la familia TGF- $\beta$ , la familia de la proteína morfogenética ósea (BMP), la familia de la activina y la familia Vg1. Aunque el papel de las BMP no se limita al desarrollo óseo, los miembros

de la familia de BMP fueron aislados originalmente debido a su capacidad de inducir la formación de hueso.

Las mutaciones de un componente de la familia de la BMP, la proteína morfogenética derivada del cartílago 1 (CDMP1), causan varias anomalías esqueléticas. Mutaciones diferentes pueden producir fenotipos distintos (heterogeneidad alélica; v. cap. 4). Por ejemplo, una mutación finalizadora en CDMP1 provoca braquidactilia (dedos cortos) de herencia dominante. Las personas homocigóticas para una duplicación de 22 pb en CDMP1 presentan braquidactilia, así como acortamiento de los huesos largos de las extremidades, en un trastorno autosómico recesivo denominado displasia acromesomélica. Una mutación de sentido erróneo (*missense*, o de cambio de sentido) homocigótica produce condrodisplasia de Grebe autosómica recesiva, caracterizada también por acortamiento de los huesos largos y los dedos. La proteína mutante no se secreta y se cree que inactiva otras BMP formando heterodímeros con ellas e impidiendo su secreción. Así, las mutaciones causantes de condrodisplasia de Grebe producen un nuevo tipo de

<sup>‡</sup>Una familia de supergenes es un grupo de familias génicas relacionadas.





FIGURA 10-2

Vía de señalización de la vía Sonic hedgehog (*Shh*)-Patched (*Ptc*)-Gli y trastornos asociados. La proteína Shh a la que se ha fijado una mitad de colesterol se une a Patched. Normalmente, Smo está inhibida por Patched, pero cuando se fija a una proteína Shh, esta inhibición se libera y Smo queda disponible para activar objetivos posteriores como factores de transcripción Gli. La proteína de unión de elementos de respuesta a cAMP (CREBBP) es un cofactor de los factores de transcripción Gli. Los trastornos causados por la alteración de las proteínas de esta vía son (en el sentido de las agujas del reloj desde arriba a la izquierda) holoprosencefalia (Shh; desarrollo anormal de la línea media cerebral), Smith-Lemli-Opitz (biosíntesis del colesterol; v. cap. 7), síndrome de Gorlin o carcinoma basocelular nevoide (PTCH; anomalías de las costillas, quistes en la mandíbula y cáncer cutáneo basocelular), síndrome de la cefalopolisindactilia de Greig (Gli; craneosinostosis, polidactilia) y síndrome de Rubenstein-Taybi (CREBBP; retraso mental, rasgos faciales distintivos y pulgares anchos). cAMP, adenosina monofosfato cíclico.

(Fotografías de Jones K. Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation. 6.<sup>a</sup> ed. Filadelfia: Saunders; 2006. p. 116.; diagrama modificado de Turnpenny P, Ellard S. Emery's Elements of Medical Genetics. 13.<sup>a</sup> ed. Londres: Churchill Livingstone; 2007.)

efecto negativo dominante a través de la inactivación de los productos de otros genes.

Para causar una respuesta, las señales extracelulares deben ser transducidas por una célula. Uno de estos sistemas de transducción de señal mejor conocidos es la vía de señalización RTK/Ras GTPasa/MAPK<sup>§</sup> (RTK-MAPK). La vía RTK-MAPK regula diversas funciones celulares como la expresión génica, la división, la diferenciación y la muerte. En consecuencia, la vía RTK-MAPK se utiliza ampliamente durante el desarrollo. Recientemente, se ha observado que las mutaciones de los genes que codifican varios componentes de la vía RTK-MAPK causan síndromes malformativos humanos (fig. 10-3). El más conocido, el síndrome de Noonan, se caracteriza por estatura baja, rasgos faciales característicos, cuello alado y cardiopatía congénita (en la mayoría de los casos, estenosis del tracto de salida del flujo pulmonar). La mayoría de los casos de síndrome de Noonan están causados por mutaciones de ganancia de función en el gen de la proteína tirosina fosfatasa, de tipo no receptor, 11 (PTPN11), que codifica una proteína que interactúa con la vía RTK-MAPK. Las características clínicas del síndrome de Noonan coinciden con las de dos trastornos más infrecuentes, el síndrome de Costello y el síndrome cardio-facial-cutáneo (CFC). Estos trastornos están causados por mutaciones de

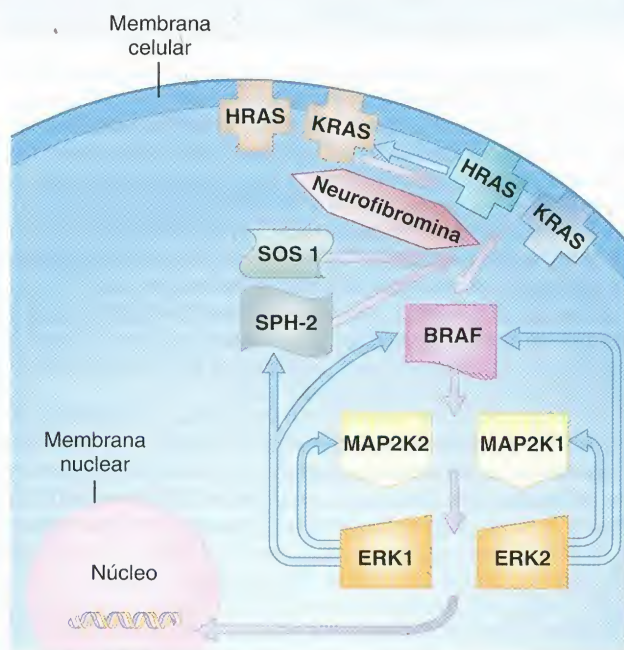
otros componentes de la vía RTK-MAPK (v. fig. 10-3). Así, la alteración de distintos componentes de la misma vía de señalización o desarrollo causa diferentes síndromes malformativos con cuadros clínicos coincidentes.

Otras proteínas secretadas inhiben la función de las BMP. En los humanos, las mutaciones del gen *Noggin*, que codifica uno de estos inhibidores, provoca la fusión de los huesos en diversas articulaciones. En algunas personas afectadas, las articulaciones parecen normales en un primer momento. No obstante, se van destruyendo progresivamente debido a formación de cartilago excesivo que en última instancia fusiona los huesos de la articulación (esto es, una sinostosis) cuando la persona envejece. Las principales articulaciones afectadas son las de la columna vertebral, los huesos del oído medio y las extremidades, especialmente manos y pies. Las personas afectadas experimentan una limitación progresiva del movimiento de estas articulaciones y desarrollan pérdida auditiva.

Las moléculas de señalización paracrina se secretan, se difunden una breve distancia y se unen a un receptor que provoca una respuesta. Hay cuatro familias principales de moléculas de señalización paracrina: la familia del factor de crecimiento fibroblástico (FGF) la familia Hedgehog, la familia Wntless (Wnt) y la familia del factor de crecimiento transformador  $\beta$  (TGF- $\beta$ ).

<sup>§</sup>GTPasa, guanosina trifosfatasa; MAPK, proteincinasa activada por mitógenos; RTK, receptor tirosinasa.



**FIGURA 10-3**

Las mutaciones de los genes de la vía de señalización RAS-MAPK causan síndrome de Noonan **(A)** (estatura baja, cuello alado y cardiopatía congénita), síndrome de Costello **(B)** (retraso mental, labios gruesos, puente nasal hundido, pelo rizado, miocardiopatía), síndrome cardio-facial-cutáneo **(C)** (retraso mental, frente prominente, hipertelorismo, anomalías cutáneas) y neurofibromatosis de tipo 1 **(D)** (v. cap. 4). RAS-MAPK (sistema de señalización RTK/Ras GTPasa/MAPK), GTPasa, guanosina trifosfatasa; MAPK, proteína cinasa activada por mitógenos; RTK, receptor tirosinasa.

(Fotografías de Jones KL. *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*. 6.ª ed. Filadelfia: Saunders; 2006. p. 127; diagrama modificado de Turnpenny P, Ellard S. *Emery's Elements of Medical Genetics*. 13.ª ed. Londres: Churchill Livingstone; 2007.)

### Factores de transcripción del DNA

Existen muchas maneras diferentes de regular la expresión de un gen. Por ejemplo, sería posible no transcribir un gen, alterar la velocidad de la transcripción o no traducir el mRNA transcrito en proteína. Como se comentó en el capítulo 2, los genes que codifican proteínas que activan o reprimen otros genes se denominan *factores de transcripción*. Normalmente, los factores de transcripción no activan o reprimen un único objetivo. Con frecuencia regulan la transcripción de muchos genes que, a su vez, regulan otros genes en un efecto en cascada. En consecuencia, las mutaciones de los genes de los factores de transcripción suelen tener efectos pleiotrópicos.

Hay muchas familias distintas de factores de transcripción, cuyos miembros comparten normalmente propiedades específicas como un dominio de unión al DNA común. Los componentes de estas familias diferentes ejercen papeles fundamentales en el control del desarrollo y sus alteraciones pueden causar anomalías congénitas. Ejemplos de ello son los genes que contienen secuencias homeóticas como las familias HOX, PAX, EMX y MSX; los genes contienen secuencias del grupo de alta movilidad (HMG) como la familia SOX, y la familia T-box.

El dominio HMG de las proteínas SOX parece activar la transcripción indirectamente plegando el DNA para que otros factores puedan contactar con regiones activadoras de genes. Varios genes SOX actúan en diferentes vías del desarrollo. El gen SOX prototípico es el gen SRY (región determinante del sexo del cromosoma Y), que codifica el factor determinante testicular en los mamíferos (v. cap. 6, comentario clínico 6-2). Sox9 se expresa en las crestas genitales de ambos sexos, pero está elevado en los varones y reducido en las mujeres antes de la diferenciación de las gónadas. Sox9 también regula la condrogénesis y la expresión de Col2A1, un gen del colágeno (v. cap. 2). Como podría predecirse de estos patrones de expresión e interacción, las mutaciones de SOX9 causan un trastorno que se caracteriza por defectos esqueléticos (displasia campomélica) e inversión sexual que produce mujeres XY. Las mutaciones de un gen relacionado, SOX10, dan lugar a un síndrome caracterizado por enfermedad de Hirschsprung (hipomotilidad intestinal debido a un número reducido de células nerviosas entéricas), alteraciones pigmentarias y sordera (comentario clínico 10-2).





## COMENTARIO CLÍNICO 10-2

## Anomalías del desarrollo de la cresta neural

Durante la neurulación, las células de la cresta neural migran desde el neuroepitelio siguiendo rutas definidas hasta los tejidos, donde se diferencian en varios tipos celulares. Un destino de las células de la cresta neural es poblar el intestino delgado y grueso (esto es, el tubo entérico) con células nerviosas para crear el sistema nervioso entérico. Estas células controlan y coordinan en parte los movimientos normales del tubo entérico que facilitan la digestión y el transporte del contenido intestinal: la presencia reducida o la ausencia de células nerviosas en el tubo entérico produce un trastorno denominado enfermedad de Hirschsprung (HSCR).

La HSCR está presente en 1 de cada 5.000 nacimientos vivos aproximadamente, aunque su incidencia varía entre grupos étnicos. Además, hay un sesgo sexual y los varones están afectados cuatro veces más que las mujeres. La característica principal de la HSCR es la hipomotilidad del intestino, que provoca estreñimiento grave. Con frecuencia la enfermedad se manifiesta en el período neonatal, aunque también se observa en niños y a veces en adultos. Si no se trata, la hipomotilidad intestinal puede causar obstrucción y distensión importante del intestino. En consecuencia, anteriormente la HSCR se denominaba megacolon congénito.

En el 70% de los casos aproximadamente, la HSCR se manifiesta como rasgo aislado y las personas afectadas no tienen problemas adicionales. Sin embargo, la HSCR es un rasgo conocido de muchos síndromes de anomalías congénitas múltiples, como la trisomía 21 y el síndrome de Waardenburg. Durante las últimas décadas, la HSCR se ha considerado un ejemplo de trastorno que concuerda con un modelo de herencia multifactorial (esto es, está causado por una combinación de genes y factores ambientales; v. cap. 12). No obstante, es evidente que la mitad de los casos de HSCR familiar y el 15-20% de los casos esporádicos tienen su origen en mutaciones de uno de al menos ocho genes diferentes. El estudio de estos genes nos ofrece una ventana por la que podemos observar el desarrollo de las células de la cresta neural.

En la mayoría de los casos, la HSCR está causada por mutaciones que inactivan el gen *RET* (reordenado durante la transfección), que codifica una tirosinasa receptora (otras mutaciones de *RET* se han asociado a cáncer; v. cap. 11). Se han hallado decenas de mutaciones diferentes, incluyendo mutaciones de sentido erróneo y finalizadoras, así como deleciones que abarcan el gen *RET*. Así, la haploinsuficiencia es el mecanismo más probable por el cual las mutaciones de *RET* producen HSCR. La penetración de las mutaciones de *RET* es más elevada en los varones que en las mujeres, lo cual indica que podría haber modificadores del fenotipo específicos del sexo.

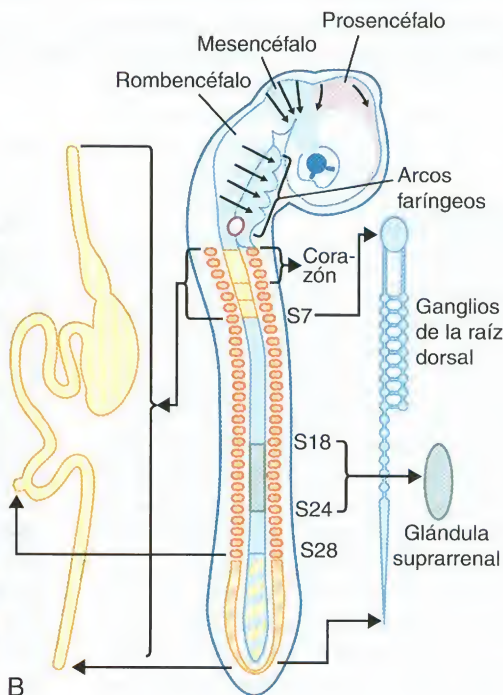
La señalización normal a través de *RET* parece ser necesaria para la migración de la cresta neural a las partes distales del intestino y para la diferenciación en células nerviosas. Un ligando de *RET* es el factor neurotrófico derivado de líneas celulares gliales (GDNF).

Las mutaciones de otro receptor de membrana celular, la endotelina (*EDN-RB*), o su ligando, *endotelina 3* (*EDN3*), también causan HSCR. La penetrancia parece variar en función del sexo y el genotipo. En una amplia comunidad menonita, las personas homocigóticas para la mutación de *EDN-RB* tenían una probabilidad cuatro veces mayor de desarrollar HSCR que los heterocigotos. Además de la HSCR, algunas personas con mutaciones de *EDN-RB* o *EDN3* presentan anomalías melanocíticas que producen manchas hipopigmentadas en la piel y pérdida auditiva neurosensible (los melanocitos normales son necesarios para el desarrollo auditivo). Este trastorno es el síndrome de Waardenburg-Shah. Así, la señalización normal de *EDN-RB* y *EDN3* es necesaria para el desarrollo de las células de la cresta neural en células nerviosas entéricas y melanocitos.

Más recientemente, se han observado mutaciones del gen del factor de transcripción *SOX10* en personas con síndrome de Waardenburg-Shah. La interrupción del gen murino homólogo, *Sox10*, causa pelo manchado y megacolon aganglionar. Aunque los genes *SOX* intervienen en muchos procesos biológicos diferentes, el papel de *SOX10* en el desarrollo de las células de la cresta neural no se ha determinado aún.



A



B

Destinos de determinadas poblaciones de células de la cresta neural que migran desde diferentes niveles del eje anterior/posterior del embrión en desarrollo. El destino correcto de los derivados de la cresta neural depende de la migración celular normal y de la diferenciación terminal. Los defectos de las células de la cresta neural pueden causar enfermedad de Hirschsprung o síndrome de Waardenburg-Shah (v. texto).

(Fotografía de Jones KL. *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*. 6.<sup>a</sup> ed. Filadelfia: Mosby; 2006; diagrama modificado de Gilbert S. *Developmental Biology*. 7.<sup>a</sup> ed. Sunderland, Massachusetts: Sinauer; 2003. p. 429.)



Existen muchas familias diferentes de factores de transcripción, cada una de las cuales regula la transcripción de genes específicos. A menudo se utiliza un mismo factor de transcripción en diferentes vías del desarrollo. Así, los trastornos causados por mutaciones de los genes que codifican los factores de transcripción son con frecuencia pleiotrópicos.

### Proteínas de la matriz extracelular

Las proteínas de la matriz extracelular son macromoléculas secretadas que sirven de andamiaje para todos los tejidos y órganos. Estas moléculas incluyen colágenos, fibrilinas, proteoglicanos y glucoproteínas grandes como la fibronectina, la laminina y la tenascina. Las proteínas de la matriz extracelular no son simplemente elementos estructurales pasivos. Al separar grupos de células adyacentes y formar matrices a las que pueden migrar las células, representan mediadores activos del desarrollo. Por ejemplo, las proteínas codificadas por la *fibrilina 1* y la elastina coordinan el ensamblaje de la microfibrilla en la matriz extracelular. Las mutaciones de estos dos genes producen el síndrome de Marfan (v. cap. 4) y estenosis aórtica supra valvular (v. cap. 6), respectivamente. Ambos trastornos se caracterizan por anomalías del corazón o los grandes vasos sanguíneos.

Para facilitar la migración celular, las proteínas de la matriz extracelular deben adherirse transitoriamente a una superficie celular. Normalmente, esto se lleva a cabo a través de dos familias de receptores de superficie celular: las integrinas y las glucosiltransferasas. Las integrinas deben su nombre a que integran la matriz extracelular y el citoesqueleto, lo que les permite funcionar en tándem. La fijación entre las células y la matriz extracelular también puede ser más permanente. Un grupo de moléculas que realizan estas uniones son las lamininas. Las mutaciones de *LAMC2*, un gen que codifica una subunidad de laminina, causa una forma de epidermolisis bullosa (JEB, del inglés *junctional epidermolysis bullosa*) autosómica recesiva. Debido a la incapacidad de las células epiteliales de anclarse correctamente a la membrana basal, la piel de las personas con JEB forma grandes ampollas de manera espontánea.

Las proteínas de la matriz extracelular son macromoléculas secretadas que sirven de andamiaje dinámico para tejidos y órganos. También son mediadores activos del desarrollo.

### FORMACIÓN DE PATRÓN

El proceso mediante el cual los ordenamientos espaciales de células diferenciadas crean tejidos y órganos se denomina **formación de patrón**. El patrón general del plan corporal animal se establece durante la embriogénesis. Esto provoca la formación de regiones semiautónomas del embrión, en las cuales se repite el proceso de formación del patrón para formar órganos y apéndices. Esta especificación regional tiene lugar en varios pasos: definición de las células de una región, establecimiento de centros de señalización que ofrecen información posicional y diferenciación de las células de una región en respuesta a señales adicionales. Por ejemplo, las células de la extremidad superior de los vertebrados en desarrollo se diferencian en muchos tipos de células, que incluyen células musculares

(miocitos), cartilaginosas (condrocitos) y óseas (osteocitos). Sin embargo, estas células también deben ordenarse en un patrón temporal-espacial que crea músculo y hueso funcional. Es necesaria información adicional para determinar si un hueso se convierte en cúbito o en húmero. ¿Cómo se desarrollan estas estructuras concretas en lugares específicos? ¿Cómo adquieren las células información sobre sus posiciones relativas? Responder a estas preguntas es un área de intensa investigación.

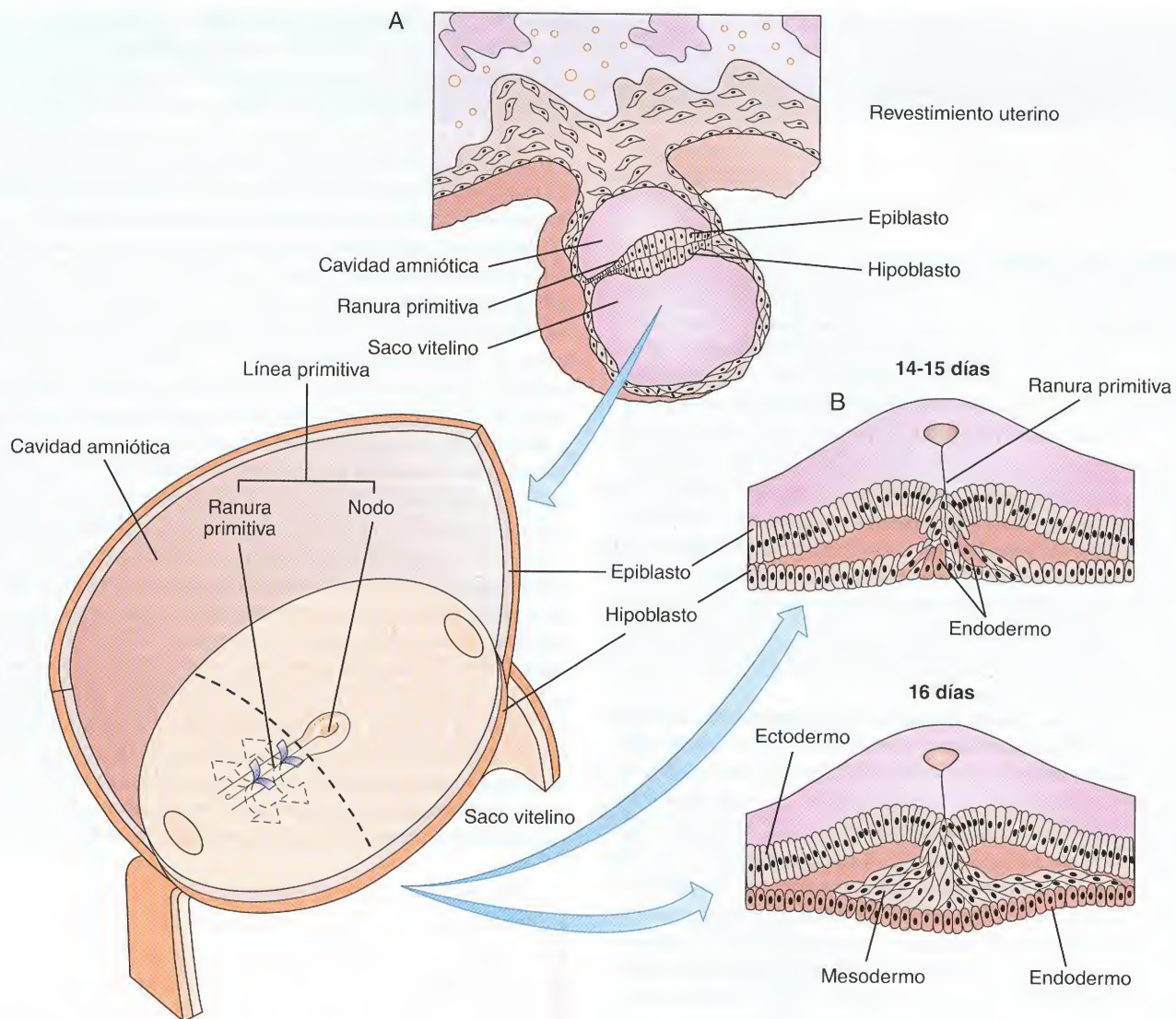
Para que tenga lugar la formación de patrón, las células y tejidos se comunican entre sí a través de muchas vías de señalización diferentes. Es evidente que estas vías se usan en repetidas ocasiones y están integradas para controlar los destinos de células específicas (esto es, la ubicación y función posteriores de una célula). Por ejemplo, la proteína *Shh* interviene en la formación del patrón del tubo neural, las somitas y los miembros de los vertebrados, así como en la manera en que el lado izquierdo se distingue del derecho. Mutaciones puntuales del gen *Shh* humano, *SHH*, pueden provocar un desarrollo anormal de la línea media cerebral (holoprosencefalia; v. fig. 10-2), retraso mental grave y muerte prematura. (Sin embargo, no todas las personas afectadas presentan holoprosencefalia; algunas sólo tienen anomalías congénitas menores, como un único incisivo central superior.) La fijación de la proteína *SHH* al colesterol parece ser necesaria para la formación correcta de patrón en la señalización a través de *hedgehog*. Esto podría explicar en parte cómo los defectos de la línea media cerebral podrían estar causados por algunas sustancias ambientales que inhiben la biosíntesis embrionaria del colesterol y por trastornos genéticos del metabolismo del colesterol como el síndrome de Smith-Lemli-Opitz (v. fig. 10-2).

El proceso mediante el cual los ordenamientos espaciales de células diferenciadas crean tejidos y órganos se denomina **formación de patrón**. La especificación regional tiene lugar en varios pasos: definición de las células de una región, establecimiento de centros de señalización que ofrecen información posicional y diferenciación de las células de una región en respuesta a señales adicionales.

### Gastrulación

La **gastrulación** es el proceso de movimientos celulares y tisulares mediante los cuales las células de la blástula se reordenan de manera que adoptan nuevas posiciones y células adyacentes. En el embrión humano, la gastrulación se produce entre los días 14 y 28 de la gestación. En este proceso, el embrión se transforma en una estructura de tres capas (trilaminar) compuesta de tres capas germinales: el ectodermo (capa externa), el endodermo (capa interna) y el mesodermo (capa media) (fig. 10-4). La formación de estas tres capas es un prerrequisito para la siguiente fase del desarrollo, la organogénesis. El principal rasgo estructural de la gastrulación de los mamíferos es la **línea primitiva**, que aparece como un engrosamiento del tejido epiblastico a lo largo del eje anterior/posterior (v. fig. 10-4). En los animales placentarios como los humanos, la gastrulación incluye la formación de los tejidos extraembrionarios. Como cabría esperar, el proceso de la gastrulación está dominado por la migración celular. Así, muchos de los genes expresados durante la gastrulación codifican proteínas que facilitan el movimiento celular.



**FIGURA 10-4**

Gastrulación humana. **A**, Sección sagital a través de la línea media de un embrión incrustado en el revestimiento uterino. **B**, Superficie dorsal de un embrión expuesto mediante la eliminación de parte del mesodermo embrionario que rodea la cavidad amniótica y el saco vitelino. Las flechas indican el ingreso de células epiblasticas. Los días 14-15, las células epiblasticas reemplazan las células hipoblasticas para formar el endodermo. Un día después, las células epiblasticas migrantes están creando una capa de mesodermo.

La gastrulación humana se caracteriza por movimientos celulares y tisulares que resultan en la formación de tres capas germinales: el ectodermo, el endodermo y el mesodermo. El principal rasgo estructural de la gastrulación de los mamíferos es la línea primitiva.

### Neurulación y ectodermo

Una vez formado el embrión trilaminar, el mesodermo dorsal y el ectodermo superior interactúan para formar el tubo neural hueco. Este suceso, denominado **neurulación**, está mediado por la inducción. En los anfibios, la inducción del tubo neural y la transformación del mesodermo adyacente para crear un embrión con ejes anterior/posterior y dorsal/ventral claros están controladas por un grupo de células conocidas como **organizador de Spemann-Mangold**. Varias proteínas se expresan casi exclusivamente en el organizador. La cordina es una proteína secretada

que evita la ventralización del mesodermo dorsalizado. Otra proteína secretada, la **noggin**, induce el tejido neural del ectodermo dorsal y dorsaliza el mesodermo. La comprensión de las funciones principales del organizador y las moléculas que intervienen en estas funciones constituye un área de investigación activa.

La neurulación es un suceso fundamental en el desarrollo porque inicia la organogénesis y divide el ectodermo en tres poblaciones celulares diferentes: el tubo neural, que posteriormente formará el cerebro y la médula espinal; la epidermis de la piel, y las células de la cresta neural. En los humanos, el cierre del tubo neural empieza en cinco lugares distintos, que corresponden a las ubicaciones de los defectos comunes del tubo neural como la **anencefalia** (ausencia de cerebro), el **encefalocele occipital** y la **espinas bífida lumbar** (v. cap. 12). Las células de la cresta neural migran desde el neuroepitelio hasta los tejidos siguiendo rutas definidas, y allí se diferencia en tipos celulares como neuronas sensoriales, melanocitos,



neuronas del intestino delgado y células del músculo liso (v. comentario clínico 10-2).

**La inducción es el proceso mediante el cual las células de una región embrionaria influyen en la organización y diferenciación de las células de una segunda región embrionaria. La neurulación inicia la organogénesis e induce el ectodermo a dividirse en el tubo neural y las células de la cresta neural. Los defectos del cierre del tubo neural y la migración a la cresta neural o la diferenciación causan algunos tipos de anomalías congénitas.**

### Mesodermo y endodermo

La formación de una capa de mesodermo entre el endodermo y el ectodermo es uno de los principales sucesos de la gastrulación. El mesodermo puede dividirse en cinco componentes: la notocorda, los mesodermos dorsal, intermedio y lateral, y el mesénquima de la cabeza<sup>1</sup>. La notocorda es una estructura transitoria de la línea media que induce la formación del tubo neural y el eje corporal. El mesodermo dorsal adyacente a cada lado de la notocorda se diferencia en los elementos que componen los huesos de la cabeza y el tronco, los músculos esqueléticos y el tejido conectivo de la piel. El mesodermo intermedio forma los riñones y el sistema genitourinario. El mesodermo de la placa lateral se diferencia en el corazón, los huesos apendiculares, el tejido conectivo de las vísceras y la pared abdominal y los elementos del tejido conectivo del amnios y el corion. Por último, los músculos de los ojos y la cabeza surgen del mesénquima de la cabeza.

La función primaria del endodermo embrionario es formar las paredes del tubo digestivo y el árbol respiratorio. Los crecimientos del tubo intestinal forman el páncreas, la vesícula biliar y el hígado. Una bifurcación del árbol respiratorio produce los pulmones izquierdo y derecho. El endodermo también da lugar a las bolsas faríngeas, que, en conjunción con células derivadas de la cresta neural, originan las estructuras con endodermis como el oído medio, el timo, las glándulas paratiroides y la glándula tiroidea.

Un proceso común de las estructuras derivadas del endodermo es la gemación y la ramificación. Este proceso parece estar controlado, en parte, por los FGF, las BMP y sus receptores respectivos. Las mutaciones del *receptor del factor de crecimiento fibroblástico 3* (*FGFR3*), uno de los cuatro *FGFR*, causan tres displasias esqueléticas diferentes (v. comentario clínico 10-1). La más grave de ellas, la displasia tanatofórica, está provocada por mutaciones que activan *FGFR3* y provocan acortamiento de los huesos largos, columna vertebral mal desarrollada, caja torácica pequeña y cráneo relativamente grande. Los niños con displasia tanatofórica pueden presentar también hipoplasia pulmonar y anomalías cerebrales, lo cual permite suponer que *FGFR3* interviene en la formación de los pulmones y el cerebro.

**La formación de una capa de mesodermo entre el endodermo y el ectodermo es uno de los principales sucesos de la gastrulación. El mesodermo contribuye a la formación del esqueleto, el aparato genitourinario y las extremidades. El endodermo recubre el tubo digestivo y el aparato respiratorio y forma los órganos viscerales y los pulmones.**

<sup>1</sup>El mesénquima es el tejido que forma los tejidos conectivos, los vasos sanguíneos y los vasos linfáticos.

### Especificación del eje

Los planos corporales animales han evolucionado a una amplia gama de simetrías. Algunos animales, como las anémonas marinas, son completamente simétricos. Otros animales (p. ej., la estrella de mar) muestran sólo una simetría dorsal/ventral. Muchos animales, como los gusanos, añaden un eje anterior/posterior. Todos los cordados (animales que desarrollan una notocorda) tienen un tercer eje perpendicular a los dos primeros, el eje izquierda/derecha. La especificación y formación de estos ejes son sucesos fundamentales en el desarrollo porque determinan la orientación del plan corporal. Las proteínas que intervienen en estos procesos se están descubriendo con rapidez. Muchos de estos mediadores desempeñan papeles adicionales en la formación del patrón del plan corporal y los tejidos.

### Formación del eje anterior/posterior

El eje anterior/posterior de un embrión mamífero en desarrollo está definido por la línea primitiva. El extremo anterior de la línea primitiva es una estructura denominada *nodo*. Para iniciar y mantener la línea primitiva es necesaria la expresión de un gen llamado *nodal*; más tarde, en la gastrulación, su expresión es importante para formar el eje izquierda/derecha (comentario clínico 10-3).

La formación del patrón en el eje anterior/posterior está controlada por un grupo de genes (genes *homeobox*) que codifican factores de transcripción que contienen una región de unión de DNA, el *homeodominio*, de 60 aminoácidos aproximadamente. Estos genes componen el complejo génico homeótico (*HOM-C*) en la *Drosophila* (fig. 10-5), el organismo donde fueron aislados por primera vez mediante identificación de mutación. (Un ejemplo clásico de este tipo de mutación, denominada *antenapedia*, altera la formación del patrón del eje de tal manera que las antenas son reemplazadas por patas.) A diferencia de la *Drosophila*, en los humanos y ratones hay cuatro copias de *HOM-C* (denominadas de *HoxA* a *HoxD*). Cada uno de estos cuatro complejos génicos de 100 kb está situado en un cromosoma diferente, y hay 39 genes *Hox* divididos en los complejos. Los genes *Hox* de los mamíferos están numerados del 1 al 13, aunque no todos los complejos contienen 13 genes. Los genes equivalentes de cada complejo (p. ej., *Hoxa13*, *Hoxc13*, *Hoxd13*) se denominan *parálogos*.

Los genes *Hox* se expresan a lo largo del eje dorsal desde el límite anterior del rombencéfalo hasta la cola. Dentro de cada complejo, los genes *Hox 3'* se expresan antes que los genes *Hox 5'* (*colinealidad temporal*). Además, los genes *Hox 3'* se expresan en un lugar anterior a los genes *Hox 5'* (*colinealidad espacial*). Así, la expresión de *Hoxa1* se produce antes y un lugar más anterior que la expresión de *Hoxa2* (v. fig. 10-5). Estos dominios superpuestos de expresión de los genes *Hox* provocan combinaciones de códigos que especifican las posiciones de las células y tejidos. En conjunto, estos códigos identifican diversas regiones a lo largo del eje anterior/posterior del tronco y las extremidades. Para estudiar el papel de los diferentes genes *Hox* en el desarrollo de los mamíferos, ha sido habitual crear un ratón knockout, un ratón que carece de una copia funcional del gen de interés (cuadro 10-1).





## COMENTARIO CLÍNICO 10-3

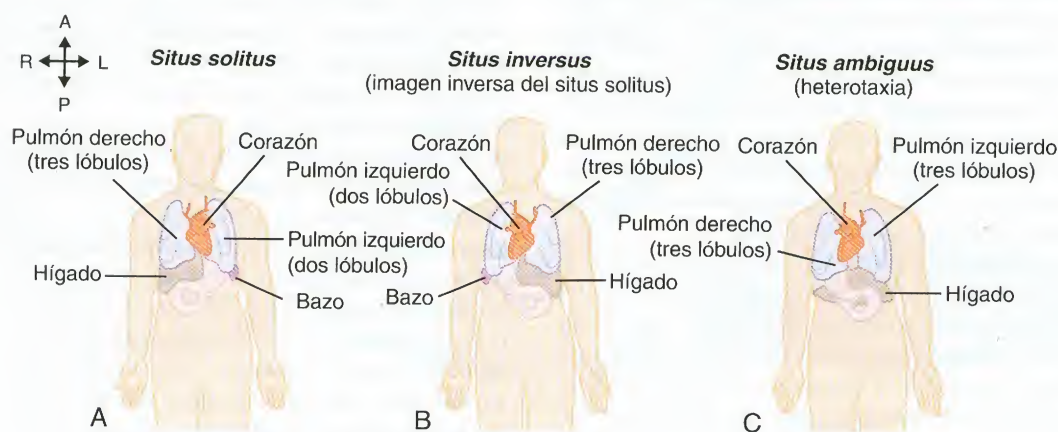
## Defectos de la lateralidad: trastornos del eje izquierdo/derecho

La asimetría izquierda/derecha (I/D) es común en la naturaleza. Por ejemplo, todos los animales emplean sólo aminoácidos L y azúcares D. De igual modo, todos los vertebrados presentan estructuras asimétricas orientadas invariablemente a I/D de la línea media. Por ejemplo, la curva del tubo cardíaco hacia la derecha, el primer signo observable de asimetría I/D en el embrión, se observa en todos los cordados. ¿Cómo evolucionó la asimetría I/D? ¿Cómo y cuándo se estableció la asimetría I/D? Se están produciendo avances significativos en la comprensión de la base molecular de la asimetría I/D, de modo que es posible obtener las respuestas de estas preguntas. Es algo importante, porque aproximadamente 1 de cada 10.000 nacidos vivos sufre trastornos de la asimetría I/D (esto es, los trastornos de la lateralidad).

La posición final de las estructuras vertebradas dispuestas de manera asimétrica está determinada al menos por tres mecanismos diferentes. Los órganos no emparejados del tórax y el abdomen (p. ej., el corazón, el hígado) empiezan su desarrollo en la línea media y luego se lateralizan hacia sus posiciones adultas. La imagen invertida de una estructura emparejada puede retrotraerse dejando una estructura lateralizada y no emparejada (p. ej., algunos vasos sanguíneos). Algunos órganos (p. ej., los pulmones) surgen

como crecimientos asimétricos de una estructura central. Se ignora si la base molecular de la determinación de la lateralidad difiere en estos mecanismos. Los trastornos de la asimetría I/D pueden causar aleatorización (*situs ambiguus*) o reversión I/D de la posición del órgano (*situs inversus*). Estas anomalías pueden limitarse a un único órgano (como en el corazón de predominio derecho, o dextrocardia) o incluir numerosos órganos con asimetría I/D (p. ej., estómago y bazo). Casi la mitad de las personas con trastornos de asimetría I/D sufren anomalías de la línea media (p. ej., fisura palatina, defectos del tubo neural).

En un primer momento, el establecimiento de la asimetría I/D requiere un mecanismo que genere asimetría. La asimetría molecular en torno al nodo, el extremo anterior de la línea primitiva, parece desempeñar un papel crítico en este proceso. Se han observado diversos genes y proteínas que muestran actividad asimétrica antes de la formación del nodo en pollos, pez cebra y ranas, pero no en ratones. En los ratones, ciertas células nodales presentan cilios móviles en la superficie. El movimiento de estos cilios crea un flujo hacia la izquierda del líquido perinodal en el que, al parecer, se liberan los morfógenos implicados en la rotura de la simetría.



Anomalías de la asimetría izquierda/derecha (I/D) en los humanos. **A**, Posiciones I/D normales de los órganos dispuestos en la línea media (*situs solitus*). El vértice del corazón apunta hacia la izquierda. El pulmón derecho es trilobulado y el pulmón izquierdo, bilobulado. En la cavidad abdominal, el hígado y el estómago están situados en el lado izquierdo y el hígado, en el derecho. El intestino delgado está curvado en el sentido contrario a las agujas del reloj. **B**, Una imagen invertida completa de la disposición de los órganos a lo largo de la línea media se denomina *situs inversus*. Las personas con *situs inversus* podrían no tener síntomas. **C**, Aleatorización de la disposición del corazón, los pulmones, el hígado, el bazo y el estómago a lo largo de la línea media (*situs ambiguus*, o heterotaxia). El *situs ambiguus* se asocia a menudo a anomalías cardíacas congénitas.

La función de estos cilios depende en parte de la expresión de dos proteínas, la dineína izquierda-derecha (Ird) y la policistina 2. Las anomalías de la dineína en los humanos causan un grupo de trastornos denominados discinesias ciliares primarias, en las cuales la mayoría de los individuos presentan *situs inversus*. La función ciliar anormal también se asocia a sinusitis recidivante, infertilidad e hidrocefalia. Las mutaciones de *PKD1*, el gen que codifica la policistina 2, producen defectos de la lateralidad en los ratones y poliquistosis renal autosómica dominante en los humanos (v. cap. 4).

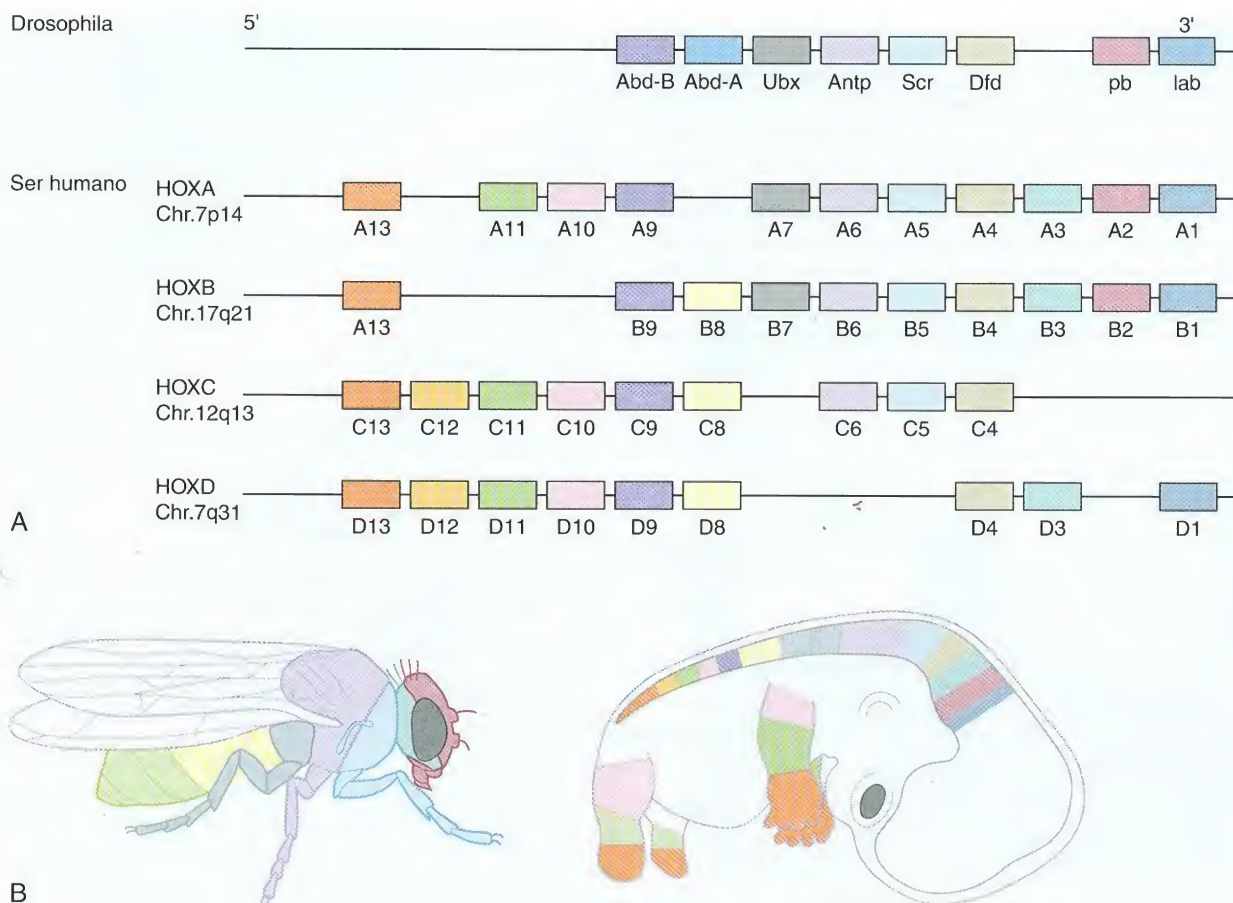
Aunque se sabe que hay más de 75 genes necesarios para el desarrollo I/D normal en los modelos de organismos, sólo en unos pocos se han hallado mutaciones que causen defectos de la lateralidad en los humanos. Las mutaciones de la proteína del dedo de cinc del cerebelo (*ZIC3*), un miembro de la familia de factores de transcripción Gli situada en el cromosoma X, constituyen la causa genética más conocida de defectos de la lateralidad humana. Los varones afectados muestran defectos de aleatorización y algunas mujeres portadoras presentan inversión I/D. En la *Drosophila*, se sabe que algunos miembros de la familia Gli se regulan mediante la formación de un complejo con costal2, una molécula motora similar a la dineína. Esto

podría explicar cómo las mutaciones de los genes que codifican proteínas diferentes pueden causar trastornos de la lateralidad humana. Otros genes que causan defectos de la lateralidad son *LEFTY*, *CRYPTIC* y *ACVR2B*.

Una vez que se ha establecido la simetría I/D en el embrión, también debe formarse el patrón de los lados izquierdo y derecho de los órganos individuales. Por ejemplo, dos factores de transcripción relacionados, *dHAND* y *eHAND*, desempeñan un papel en la formación del patrón de los ventrículos derecho e izquierdo del corazón. En ratones, la mutación homocigótica de *dHAND* produce animales que no forman un ventrículo derecho, lo que indica que este gen participa en la diferenciación cardíaca.

Las anomalías de la asimetría I/D son más frecuentes en los gemelos siameses humanos que en los hijos únicos o gemelos dicigóticos. En la mayoría de los casos es el gemelo del lado derecho quien muestra aleatorización de la información I/D. Se ha propuesto que la aleatorización del gemelo del lado derecho tiene su origen en una señalización inadecuada proveniente del embrión del lado izquierdo. Un candidato para esta molécula de señalización, descubierto en ranas, es *Vg1*. Esto indica una posible vía molecular para la formación de anomalías congénitas en gemelos siameses humanos.



**FIGURA 10-5**

**A**, Distribución de 8 genes Hox en un único complejo en la *Drosophila* y de 39 genes Hox en complejos de cuatro cromosomas en el ser humano (*HOX*). Los genes Hox individuales se denominan entre 1 (3') y 13 (5') dentro de cada complejo. Los genes Hox que tienen el mismo número pero están situados en complejos diferentes se llaman *parálogos* (p. ej., *HOXA13* y *HOXD13* son parálogos). Con frecuencia los parálogos muestran más homología de secuencia que los genes Hox diferentes del mismo complejo. Los genes Hox se expresan de 3' a 5' a lo largo del eje anterior/posterior del embrión y los genes Hox situados en 3' se expresan antes que los situados en 5'. **B**, Diagrama esquemático de los códigos combinatorios de los dominios de expresión génica Hox superpuestos a lo largo del eje corporal anterior/posterior. Los códigos Hox determinan la identidad de cada segmento. Así, si se elimina la expresión de *Hoxb4* (p. ej., en un knockout), el código combinatorio del tercer segmento pasa de 1+2+3 a 1+2. Esto provoca la transformación del tercer segmento en otro segundo segmento. La transformación de una estructura en otra se denomina transformación homeótica.

(Modificado de Verakas A, Del Campo M, McGinnis W. *Developmental patterning genes and their conserved functions: From model organisms to humans*. Mol Genet Metab. 2000;69:85-100, con autorización.)

El eje anterior/posterior de un embrión mamífero en desarrollo está definido por la línea primitiva y su patrón está formado por combinaciones de genes Hox. En conjunto, estas combinaciones identifican diversas regiones a lo largo del eje anterior/posterior del cuerpo y las extremidades. La alteración de los genes Hox produce defectos en el patrón del cuerpo, las extremidades y los órganos.

### Formación del eje dorsal/ventral

La formación del patrón dorsal/ventral de los vertebrados depende de la interacción entre las señales de dorsalización y ventralización. Como se ha mencionado antes, *noggin* y *cordin* codifican proteínas secretadas capaces de dorsalizar el mesodermo ventral y restaurar las estructuras dorsales que se han ventralizado. En cambio, *Bmp-4* se expresa ventralmente e induce destinos ventrales, formando el patrón del eje dorsal/

ventral. La *noggin* y la *cordin* se unen directamente a *Bmp-4* para impedir que active su receptor. Así, el organizador activa la dorsalización reprimiendo una señal de ventralización codificada por *Bmp-4*. Este mecanismo, en el cual una señal favorece un proceso reprimiendo un proceso competidor, constituye un rasgo común del desarrollo embrionario.

La formación del patrón dorsal/ventral del embrión es un proceso activo que está coordinado por moléculas de señalización y sus antagonistas.

### Formación de órganos y apéndices

La formación de los órganos y las extremidades (organogénesis) tiene lugar después de la gastrulación. Muchas de las proteínas utilizadas durante este proceso son las mismas que se emplearon anteriormente en el desarrollo embrionario. Como cabría esperar, varios genes que eran silenciosos transcripcionalmente se vuel-



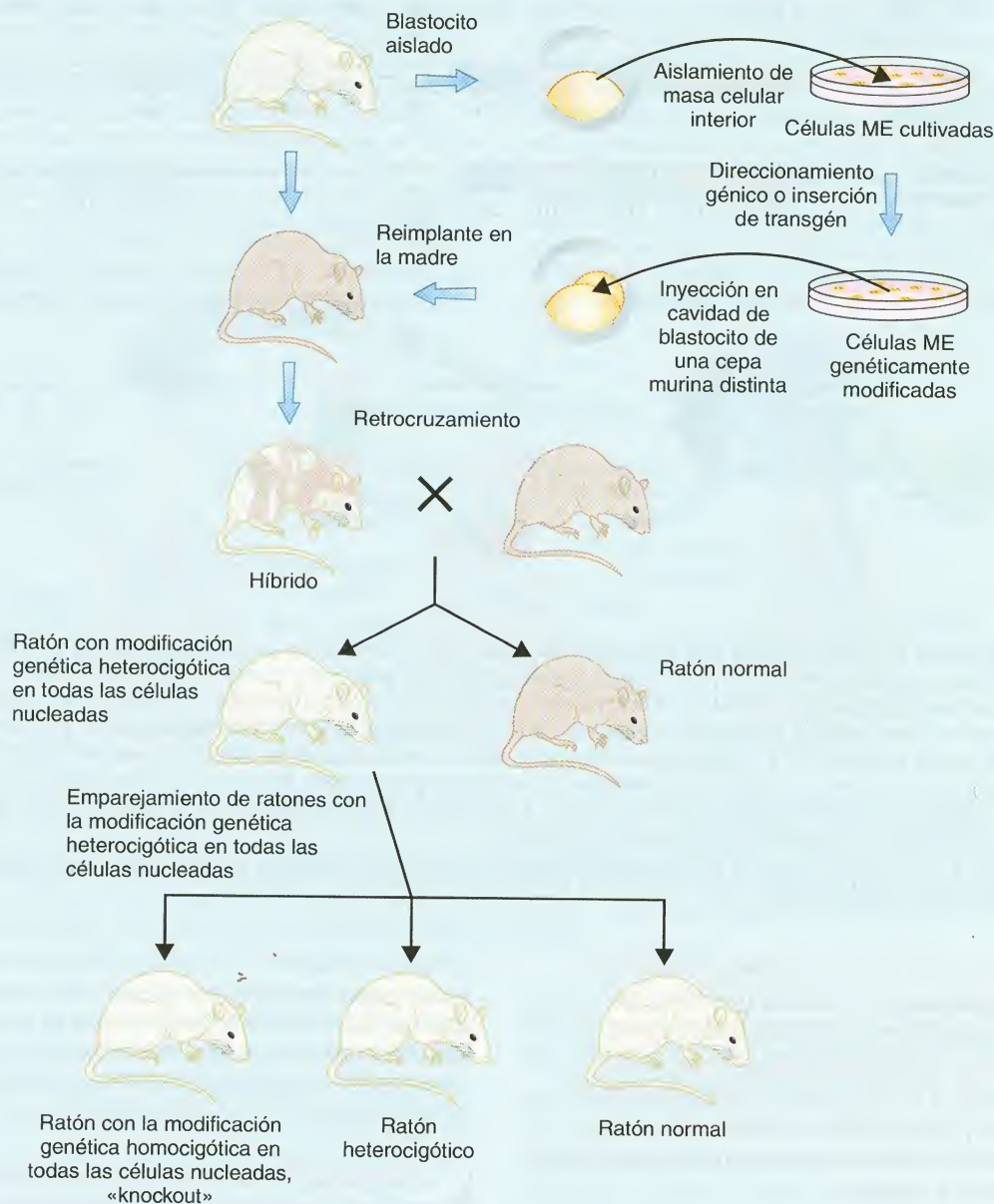
## CUADRO 10-1

## Modelos animales en el estudio del desarrollo humano

Existen obstáculos significativos para el estudio de los genes que afectan al desarrollo humano. Muchos de estos genes se expresan en el embrión y es difícil (o, en algunos casos, no deseable desde el punto de vista ético) analizar los embriones humanos directamente. Los humanos tienen tamaños familiares relativamente pequeños y un tiempo de generación prolongado. A menudo los patrones de

emparejamiento humano no son apropiados para el estudio genético. Por esta y otras razones, los modelos animales de enfermedades humanas constituyen una alternativa útil al estudio directo de la enfermedad en humanos.

Habitualmente se utiliza el ratón como modelo animal de la enfermedad humana porque es un sistema de experimentación que se



Construcción de un modelo animal. Se obtienen blastocitos de un ratón gestante que tiene un marcador que identifica su cepa (p. ej., color claro). Se aísla la masa celular interior y se cultivan células madre embrionarias (ES). Las células ES pueden modificarse para introducir genes extraños (creando un animal transgénico) o alterar el funcionamiento normal de un gen endógeno (creando un animal knockout). Las células ES genéticamente modificadas se implantan en blastocitos de una cepa murina diferente que tiene un marcador recesivo para el marcador de la cepa modificada (p. ej., el pelo oscuro es recesivo al pelo claro). Los blastocitos modificados se inyectan en un ratón sustituto pseudogestante. El desarrollo de los blastocitos introducidos da lugar a animales híbridos con dos poblaciones de células (esto es, algunas células tienen la modificación genética y otras no). Los híbridos pueden detectarse mediante la presencia de dos marcadores en el mismo ratón (p. ej., dos diferentes colores del pelo en el mismo ratón). El retrocruzamiento de híbridos y el emparejamiento de heterocigotos puede producir ratones que son homocigóticos para una modificación genética (p. ej., un knockout), heterocigóticos para una modificación genética o normales. (Modificado de Strachan T, Read AP. *Human Molecular Genetics*. Oxford: Bios Scientific; 1996.)



conoce bien y se manipula con facilidad y porque muchos genes del desarrollo se conservan en la mayoría de las especies de mamíferos. En algunos casos existe un modelo animal de enfermedad genética humana en la naturaleza (p. ej., modelos caninos y murinos para la distrofia muscular), pero los modelos murinos naturales son relativamente infrecuentes. Para superar esta dificultad, los genes humanos pueden insertarse directamente en células madre embrionarias de ratón, que a continuación se introducen en un embrión de ratón para crear un ratón transgénico. La expresión del gen humano puede estudiarse directamente en un embrión murino. También es posible utilizar la **interrupción dirigida** para alterar un gen murino específico de manera que no se exprese. Se trata de un modelo **knockout**. Es posible generar ratones heterocigóticos para el gen interrumpido a fin de producir homocigotos. Muchas enfermedades genéticas humanas se han estudiado con knockouts murinos, incluyendo la neurofibromatosis de tipo 1, la enfermedad de Caucher, la enfermedad de Huntington, la distrofia miotónica, el síndrome del cromosoma X frágil, la fibrosis quística y subtipos de la enfermedad de Alzheimer.

Además de su función en la morfogénesis y la organogénesis, algunos genes son fundamentales para la embriogénesis inicial. En consecuencia, la inactivación de su función provoca la muerte del embrión. Esto dificulta el estudio del papel de estos genes mediante el bloqueo dirigido de su función (*targetted disruption*, o **knockout**). Una manera de solventar el problema es condicionar el bloqueo de la función de un gen de manera que sólo se produzca en un tipo determinado de célula (p. ej., de la cresta neural) en un tejido específico (p. ej., la extremidad) o en un momento específico del desarrollo. Es un **knockout condicional**. Por ejemplo, la interrupción constitucional de *Fgf8* es mortal en la embriogénesis inicial. Para estudiar el efecto de la inactivación de *Fgf8* en la extremidad, puede diseñarse un ratón para que la función de *Fgf8* sólo se interrumpa en la cresta ectodérmica apical (AER) en el esbozo del miembro anterior. El resultado es un ratón nacido vivo con miembros anteriores gravemente truncados pero con el resto de órganos y regiones corporales normales.

Los modelos animales no siempre imitan con exactitud sus homólogos humanos. A veces esto es reflejo de las diferencias en las interacciones de los productos génicos en el sistema modelo y en el humano. Estas diferencias podrían explicar el hecho de que un ratón knockout heterocigótico del homólogo del retinoblastoma (RB) desarrolle tumores hipofisarios en lugar de retinoblastomas. En algunos casos el knockout muestra un efecto poco detectable, posiblemente reflejo de la redundancia genética: aun cuando se

bloquee la expresión de un producto génico, un sistema de respaldo podría compensar su pérdida. Así, el ratón knockout de *Hoxa11* o *Hoxd11* solos tiene un efecto fenotípico pequeño, pero el knockout simultáneo de ambos genes produce una reducción grave de la longitud del radio y el cúbito. A pesar de estos posibles defectos, la introducción o interrupción de genes en ratones u otros sistemas modelo puede ser un método de gran utilidad para analizar la enfermedad genética humana.



Mutantes condicionales sin expresión de *Fgf8* en la cresta ectodérmica apical (AER) del miembro anterior. **A**, Hibridación *in situ* que demuestra la expresión de *Fgf8* (franja oscura en la punta de flecha) en la AER de los miembros en desarrollo de un ratón no manipulado. **B**, En el mutante condicional no se expresa *Fgf8* en el miembro anterior (no hay banda oscura en la punta de flecha), aunque sí en el esbozo del miembro posterior. **C**, Miembro anterior normal en el ratón no manipulado (punta de flecha). **D**, Miembro con hipoplasia grave en el mutante condicional (punta de flecha). (Por cortesía de la Dra. Anne Moon, University of Utah.)

ven activos. Hasta la fecha, la mayoría de los genes del desarrollo que se sabe causan anomalías congénitas humanas desempeñan papeles prominentes en esta fase del desarrollo. Esto podría representar un sesgo de determinación, porque las mutaciones de los genes que alteran los sucesos anteriores pueden ser mortales.

### Desarrollo craneofacial

El desarrollo de la región craneofacial está directamente relacionado con la formación del sistema nervioso central subyacente. En los embriones de mamíferos, las células de la cresta neural del prosencéfalo y el mesencéfalo contribuyen a los procesos nasales, el paladar y el mesénquima de la primera bolsa faríngea. Este mesénquima forma el maxilar superior, la mandíbula, el yunque y el martillo. Las células de la cresta neural del rombencéfalo anterior migran y se diferencian para convertirse en el mesénquima de la segunda bolsa faríngea y en los estribos y el cartílago facial. Las células de la cresta neural cervical producen el mesénquima de los arcos faríngeos tercero, cuarto y sexto (en los humanos el quinto arco faríngeo degenera). Este mesénquima se convierte en los músculos

y los huesos del cuello. El destino de cada grupo de células de la cresta neural está especificado por genes *Hox*. Por ejemplo, la inactivación funcional de *Hoxa3* da lugar a ratones con timos y glándulas tiroideas y paratiroides de pequeño tamaño o ausentes, así como a malformaciones del corazón y los principales vasos sanguíneos. Aunque el número de células de la cresta neural de estos ratones es normal, carecen de información sobre su destino y, por tanto, no proliferan ni se diferencian. Estos defectos son similares a los presentes en niños con delecciones del cromosoma 22q11 (v. cap. 6).

Los huesos y el cráneo se desarrollan directamente a partir del mesénquima producido por las células de la cresta neural. Normalmente, la fusión completa de estos huesos no tiene lugar hasta la etapa adulta. La fusión prematura (sinostosis) de los huesos craneales (craneosinostosis) deforma la cabeza y puede alterar el crecimiento cerebral. A menudo la craneosinostosis está asociada a anomalías congénitas adicionales (p. ej., pérdida auditiva). Muchos de los síndromes de craneosinostosis están causados por mutaciones de los genes de los FGFR (v. comentario clínico 10-1). La craneosinostosis también puede



deberse a mutaciones de *MSX2*, un factor de transcripción que puede desempeñar un papel en el control de la muerte programada de las células de la cresta neural en el cráneo.

La craneosinostosis es también una manifestación de la cefalopolisindactilia de Greig, un trastorno causado por mutaciones del gen que codifica *GLI3*, un factor de transcripción del dedo de cinc. *GLI3* codifica al menos siete dominios conservados, incluyendo los dominios de unión de DNA, del dedo de cinc y del anclaje microtubular. Estudios del homólogo de *GLI3* en la *Drosophila* indican que este gen puede regularse para tener una función activadora o represora. Las mutaciones que causan la cefalopolisindactilia de Greig se producen en la parte del extremo carboxilo de *GLI3*, eliminando sus funciones activadora y represora. Las mutaciones de la región situada entre los dominios del dedo de cinc y del anclaje microtubular producen una proteína en la cual el extremo amínico se parte de tal manera que puede migrar al núcleo y reprimir la transcripción. Algunas mutaciones de *GLI3* causan un trastorno llamado síndrome de Pallister-Hall, que se caracteriza por hamartomas hipotalámicos, anomalías viscerales y polidactilia posterior. Las mutaciones de 3' del dominio del anclaje microtubular producen una proteína que conserva las funciones represora y activadora. Estas mutaciones se han descrito en personas con polidactilia posterior aislada, una anomalía congénita relativamente menor. Por tanto, las mutaciones de *GLI3* alteran el equilibrio entre sus funciones activadora y represora y provocan tres trastornos distintos de gravedad variable. Además, las mutaciones que causan pérdida de función de una proteína que actúa como cofactor de las proteínas Gli, CREBBP, resultan en el síndrome de Rubinstein-Taybi, un trastorno caracterizado por retraso mental, rasgos faciales distintivos y pulgares anchos (v. fig. 10-2).

La mayoría de las estructuras craneofaciales derivan de las células de la cresta neural. El destino de cada grupo de células de la cresta neural está especificado por genes que contienen secuencias homeóticas. Algunos de los genes que controlan el desarrollo craneofacial se han aislado mediante el análisis de los síndromes de craneosinostosis.

### Desarrollo de las extremidades

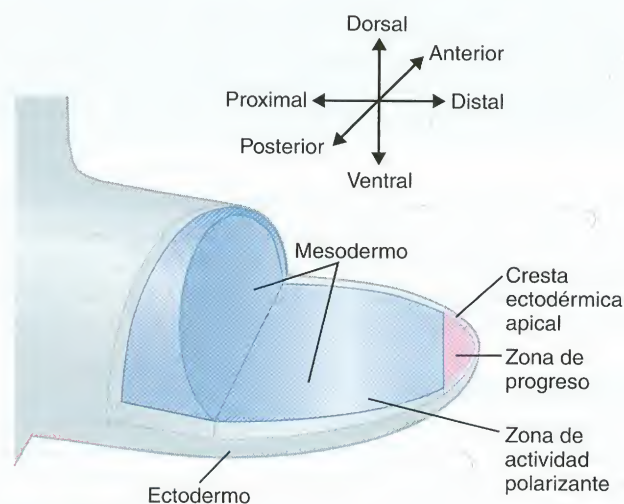
El de las extremidades es el modelo de desarrollo clásico más conocido. La manipulación quirúrgica, la expresión génica ectópica y la alteración dirigida de los genes en modelos animales (v. cuadro 10-1) han permitido el aislamiento y la caracterización de muchos de los genes que controlan el crecimiento y la formación del patrón de las extremidades. Muchas de las vías de señalización y elementos del control de la transcripción que coordinan el desarrollo de las extremidades en modelos de organismos como la *Drosophila* y el pollo parecen estar conservados en los mamíferos. Dado que la prevalencia neonatal de los defectos de las extremidades sólo está por detrás de la de los defectos cardíacos congénitos, los fenotipos de los defectos de las extremidades están bien documentados. Como resultado, nuestro conocimiento de la base molecular de los defectos de las extremidades humanas se ha ampliado con rapidez.

La extremidad de los vertebrados está compuesta de elementos que derivan de la placa lateral del mesodermo (hueso, cartílago y tendones) y del mesodermo somático (músculo,

nervio y vasculatura). El primer paso de la formación de una extremidad es su inducción. Los mediadores exactos y el mecanismo de la inducción de la extremidad siguen siendo objeto de controversia. La señal que inicia la inducción de los antebrazos y las extremidades inferiores parece surgir en el mesodermo intermedio, aunque éste no es el único tejido que interviene en la inducción de la extremidad.

Una vez iniciado, el crecimiento proximal/distal de la extremidad depende de una región del ectodermo denominada *cresta ectodérmica apical* (AER, del inglés *apical ectodermal ridge*), que se extiende desde la parte anterior a la parte posterior a lo largo del límite dorsal/ventral del esbozo de la extremidad (fig. 10-6). Antes de la diferenciación de la AER, dos genes, *Radical fringe* (*r-Fng*) y *Wnt7a*, se expresan en el ectodermo dorsal. En el ectodermo ventral, la expresión de *r-Fng* y *Wnt7a* es bloqueada por *Engrailed-1* (*En-1*), un factor de crecimiento que contiene secuencias homeóticas. La expresión de *Wnt7a* instruye al mesodermo para que adopte características dorsales. El mesodermo en el que se bloquea la expresión de *Wnt7a* se ventraliza. Así, los procesos de formación de AER y de formación del patrón dorsal/ventral están interconectados y coordinados por *En-1*. En el ratón, la inactivación funcional de *Wnt7a* provoca la ventralización de la superficie dorsal, almohadillas en ambos lados del pie. La ventralización de la superficie dorsal de la extremidad se ha descrito en humanos, pero su etiología sigue siendo desconocida.

La mediación del crecimiento proximal/distal por la AER está controlada en parte por FGF (p. ej., *FGF2*, *FGF4*, *FGF8*) que estimulan la proliferación de una población subyacente de células mesodérmicas en la zona de progreso (PZ). El mantenimiento de la AER depende de una señal de una parte posterior del esbozo de la extremidad denominada *zona de actividad polarizante* (ZPA, del inglés *zone of polarizing activity*). La molécula



**FIGURA 10-6**

Ilustración esquemática de un esbozo de extremidad. La cresta ectodérmica apical (AER) se extiende de la parte anterior a la posterior a lo largo del límite dorsal/ventral del esbozo de la extremidad. La región de células mesodérmicas de proliferación rápida denominada *zona de progreso* (PZ) se encuentra proximal a la AER. Situado en el mesodermo posterior hay un importante centro de señalización denominado *zona de actividad polarizante* (ZPA). Las vías de señalización de la AER, la PZ y la ZPA están interconectadas, de manera que la formación de patrón y el crecimiento dependen en parte de su funcionamiento coordinado.



de señalización de la ZPA es *Sbb*, que también es responsable de la formación del patrón dorsal/ventral del sistema nervioso central y del establecimiento del eje embrionario izquierda/derecha. La ZPA también especifica información posicional a lo largo del eje anterior/posterior del esbozo de la extremidad.

En el síndrome de Holt-Oram y el síndrome cubital-mamario se observan defectos de los elementos anterior y posterior de la extremidad posterior, respectivamente (fig. 10-7). El síndrome de Holt-Oram está causado por mutaciones del gen *TBX5*, y el síndrome cubital-mamario por mutaciones del gen estrechamente ligado *TBX3*. *TBX3* y *TBX5* pertenecen a una familia muy conservada de factores de transcripción del DNA que contienen un dominio de unión al DNA denominado T-box. Al parecer, *TBX3* y *TBX5* han evolucionado a partir de un gen ancestral común, y cada uno ha adquirido papeles específicos pero complementarios en la formación del patrón del eje anterior/posterior de la extremidad superior de los mamíferos. Además, *TBX3* y *TBX5* intervienen en el desarrollo de muchos otros órganos. Por ejemplo, las personas con el síndrome de Holt-Oram tienen también defectos cardíacos congénitos, mayormente una comunicación interauricular que permite que se mezcle la sangre de las aurículas izquierda y derecha. *TBX5* interactúa con otro factor de transcripción, *Nkx2-5*, durante el desarrollo del corazón. Las mutaciones del gen que codifica *Nkx2-5* también provocan comunicaciones interauriculares. Así, la alteración de dos mediadores diferentes del mismo programa de desarrollo puede producir el mismo tipo de anomalía congénita.

Si los primeros sucesos de la señalización del esbozo de la extremidad dan información a las células en desarrollo, ¿qué es lo que controla el crecimiento y la diferenciación de estas células? Un componente importante son los factores de transcripción codificados por los genes Hox. Los patrones de expresión de los genes de *Hoxa9* a *Hoxa13* definen dominios superpuestos a lo largo del eje proximal/distal del esbozo de la extremidad en desarrollo. Las combinaciones de los parálogos de Hox favorecen de manera preferente el crecimiento dentro de distintos segmentos de la extremidad de acuerdo con su posición 5' en un complejo Hox. Por ejemplo, los ratones con mutaciones *Hoxa11* o *Hoxd11* sólo presentan anomalías menores, pero los mutantes dobles de *Hoxa11/Hoxd11* muestran una reducción notable del tamaño del radio y el cúbito. De igual modo, la delección de números crecientes de parálogos de *Hox-13* ejerce un efecto acumulativo en las anomalías fenotípicas de las manos y los pies, supuestamente porque las funciones de los parálogos de Hox son en parte redundantes.

Debido a esta redundancia, se sospechaba que las mutaciones de los genes Hox serían causas improbables de anomalías congénitas humanas. Sin embargo, se han descrito mutaciones de Hox en personas con simpolidactilia y con síndrome de manos, pies y genitales. La simpolidactilia se caracteriza por la duplicación y fusión de los dedos medios de las manos y los pies. Está causada por mutaciones de *HOXD13* que producen una expansión de un tracto de polialanina en el extremo aminoterminal de la proteína *HOXD13*. Un defecto similar puede reproducirse mediante la alteración simultánea de *Hoxd13*, *Hoxd12* y *Hoxd11*, lo que indica



**FIGURA 10-7**

**A**, Ausencia de los dedos medio, anular y meñique (esto es, los dedos posteriores) junto con aplasia del cúbito e hipoplasia del radio en un paciente con síndrome cubital-mamario. También está ausente el meñique de la mano derecha. **B**, Ausencia bilateral del pulgar (esto es, un dedo anterior) y radio con hipoplasia notable del húmero en un adulto con síndrome de Holt-Oram.

(De Jones KL. *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*. 6.ª ed. Filadelfia: Mosby; 2006.)



que la expansión del tracto de polialanina en *HOXD13* provoca la inactivación funcional de los genes adyacentes en 3'.

La extremidad de los vertebrados está compuesta de elementos derivados del mesodermo de la placa lateral y del mesodermo somítico. El crecimiento y la formación del patrón están controlados por proteínas secretadas de grupos especializados de células denominados cresta ectodérmica apical, zona de progreso y zona de actividad polarizante.

### Formación de los órganos

Es necesario coordinar de manera simultánea numerosos procesos del desarrollo para construir el ordenamiento específico de células y tejidos que componen un órgano. Como en el desarrollo de las extremidades, la formación de los órganos implica un gran número de interacciones. Estas interacciones están mediadas por moléculas de señalización secretadas que se unen a receptores, transmiten señales a través de varias vías interconectadas y estimulan o reprimen la transcripción de DNA. El uso de las mismas redes elaboradas para formar órganos distintos permite la economía genómica a la vez que mantiene la flexibilidad del desarrollo.

Una vez que una célula especializada de un órgano está diferenciada terminalmente, diversas proteínas activan sus mecanismos moleculares para que pueda llevar a cabo su función. Con frecuencia, el desarrollo del órgano y la función de la célula diferenciada están interrelacionados. Por ejemplo, el páncreas endocrino está compuesto en gran parte por tres tipos celulares diferentes:  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ . La unión del factor activador de la insulina 1 (IPF1) a la región activadora de la insulina estimula la transcripción de la insulina en células  $\beta$ . Las mutaciones del gen que codifica el IPF1 evitan el desarrollo pancreático, lo que indica que el IPF1 es necesario para la maduración y la diferenciación de las células precursoras pancreáticas.

Las interacciones entre las células mesenquimatosas y epiteliales son prominentes en el desarrollo de las estructuras cutáneas (p. ej., cabello, glándulas sudoríparas, mamas), los órganos parenquimatosos (p. ej., hígado, páncreas), los pulmones, la glándula tiroidea, los riñones y los dientes. Estas interacciones son dinámicas en el sentido de que los patrones de expresión de los epitelios y el mesénquima cambian con el

tiempo y siguen influyéndose recíprocamente. Por ejemplo, durante el desarrollo de los dientes, el epitelio secreta *Bmp-4*, lo cual indica al mesénquima subyacente que exprese un conjunto de factores de transcripción, entre los que se incluye *Msx1*. El intercambio mutuo de señales entre el epitelio y el mesénquima lleva a la formación de una papila y una cúspide dentales y, por último, a la diferenciación terminal del mesénquima en odontoblastos que forman los dientes. En los humanos, las mutaciones de *MSX1* alteran la formación de los dientes y provocan la pérdida de los segundos premolares. De igual modo, las mutaciones del homólogo humano del gen murino *hairless* causan la pérdida de todo el pelo corporal, incluyendo el cuero cabelludo, las cejas, las axilas y el pubis.

La integridad de las señales que intercambian el epitelio y el mesénquima depende de la integridad de estos tejidos. Se sabe que varias proteínas que se producen dentro del epitelio favorecen el crecimiento y la diferenciación del epitelio. Una de estas proteínas es p63, un homólogo del producto del gen inhibidor tumoral prototípico, p53. Las mutaciones que alteran la función de p63 reducen la disponibilidad de células progenitoras epiteliales. Esto produce anomalías en las extremidades, piel, dientes, pelo y uñas al menos en seis síndromes malformativos diferentes.

Uno de los órganos más grandes del cuerpo es el esqueleto. La formación del esqueleto depende de las células formadoras de hueso denominadas osteoblastos. La diferenciación de los osteoblastos está regulada por un factor de transcripción específico, *Runx2*. La alteración dirigida de *Runx2* produce ratones con una ausencia absoluta de osificación del esqueleto. Los ratones heterocigóticos presentan suturas craneales amplias, dedos cortos y anomalías de la cintura escapular. Las personas con displasia cleidocraneal, que está causada por mutaciones de *Runx2*, el homólogo humano del *Runx2* murino, muestran anomalías similares.

En la formación de órganos se producen interacciones recíprocas entre el epitelio y el mesénquima. Esta interacción está mediada por moléculas de señalización secretadas que se unen a receptores, transmiten señales a través de varias vías interconectadas y estimulan o reprimen la transcripción de DNA.

### Preguntas de estudio

1. Explique cómo los modelos animales no humanos son útiles para el estudio del desarrollo humano y las anomalías congénitas. Dé al menos un ejemplo.
2. Las mutaciones de los receptores del factor de crecimiento fibroblástico (FGFR) causan al menos síndromes de craneosinostosis diferentes. Además, la misma mutación de *FGFR2* causa el síndrome de Pfeiffer en algunas familias y el síndrome de Crouzon en otras. ¿Cómo puede una mutación producir dos trastornos distintos?
3. Los trastornos causados por mutaciones de los genes que codifican los factores de transcripción son con frecuencia pleiotrópicos. Explique esta observación.
4. Defina la formación de patrón y dé un ejemplo de anomalía congénita causada por la alteración de este proceso.
5. Si el control de los procesos del desarrollo está estrictamente regulado, ¿cómo puede explicar que las mutaciones de algunos genes del desarrollo (p. ej., genes *Hox*) produzcan fenotipos leves?



6. Normalmente, las mutaciones de pérdida de función en los mamíferos se estudian creando un modelo murino knockout. Explique por qué no es práctico utilizar algunos organismos (p. ej., babuinos) para generar knockouts. ¿Se le ocurre una manera de salvar algunos de estos obstáculos?
7. Dé un ejemplo de anomalía congénita que puede estar causada por una alteración de un ligando o su receptor.
8. Explique cuáles pueden ser algunos de los obstáculos para el uso de la terapia génica en el tratamiento de las anomalías congénitas.

### Bibliografía recomendada

- Capecchi MR. Gene targeting in mice: Functional analysis of the mammalian genome for the twenty-first century. *Nat Rev Genet* 2005;6:507–12.
- Chen D, Zhao M, Mundy GR. Bone morphogenetic proteins. *Growth Factors* 2004;22:233–41.
- Epstein CP, Erikson RP, Wynshaw-Boris A (eds). *Inborn Errors of Development*, 2.<sup>a</sup> ed. Nueva York: Oxford University Press: 2008.
- Farlie PC, McKeown SJ, Newgreen DF. The neural crest: Basic biology and clinical relationships in the craniofacial and enteric nervous systems. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2004;72:173–89.
- Gilbert SF. *Developmental Biology*, 8.<sup>a</sup> ed. Sunderland, Massachusetts: Sinauer, 2006.
- Hoppler S, Kavanagh CL. Wnt signaling: Variety at the core. *J Cell Sci* 2007;120:385–93.
- Imura T, Pourquie O. Hox genes in time and space during vertebrate body formation. *Develop Growth Differ* 2007;49:265–75.
- Isphording D, Leylek AM, Yeung J, et al. T-box genes and congenital heart/limb malformations. *Clin Genet* 2004;66:253–64.
- Itoh N, Ornitz DM. Evolution of the Fgf and Fgfr gene families. *Trends Genet* 2004;20:563–9.
- Jorgensen EM, Mango SE. The art and design of genetic screens: *Caenorhabditis elegans*. *Nat Rev Genet* 2002;3:356–69.
- Lang D, Powell SK, Plummer RS, et al. PAX genes: Roles in development, pathophysiology, and cancer. *Biochem Pharm* 2007;73:1–14.
- Levin M. Left-right asymmetry in embryonic development: A comprehensive review. *Mech Dev* 2005;122:3–25.
- Lieschke G, Currie PD. Animal models of human disease: Zebra fish swim into view. *Nat Rev Genet* 2007;8:353–66.
- Webster MK, Donoghue DJ. FGFR activation in skeletal disorders: Too much of a good thing. *Trends Genet* 1997;13:178–82.
- Wilkie AO. Bad bones, absent smell, selfish testes: The pleiotropic consequences of human FGF receptor mutations. *Cytokine Growth Factor Rev* 2005;16:187–203.
- Zhu L, Belmont JW, Ware SM. Genetics of human heterotaxias. *Eur J Hum Genet* 2006;14:17–25.



# Capítulo 11

## GENÉTICA DEL CÁNCER

Los datos actuales indican que aproximadamente una de cada cuatro muertes se debe al cáncer y que a más de la mitad de la población se le diagnosticará un cáncer invasivo en algún momento de sus vidas. La incidencia de muchos cánceres está aumentando, en gran parte debido al incremento de la edad media de la población.

Como se explica en este capítulo, las causas del cáncer son una mezcla de alteraciones ambientales y genéticas que tienen lugar en nuestros tejidos. La predisposición genética desempeña un papel en algunas familias. En la actualidad, los espectaculares avances de la biología y la genética molecular han clarificado los elementos moleculares básicos del cáncer y ofrecen un esbozo esquemático de los sucesos celulares que provocan esta enfermedad. Comprenderlos tendrá una importancia crucial en el control del cáncer, ya que cimentará una base de conocimiento que debería conducir a una mejoría significativa de los tratamientos y, posiblemente, a la prevención.

El «cáncer» es un grupo de trastornos que tienen en común el rasgo de un crecimiento celular incontrolado. Esto produce una masa de células denominada **neoplasia** (del griego, «nueva formación»), o **tumor**. La formación de tumores se denomina **tumorigénesis**. Para que las células puedan escapar de las restricciones normales que impiden su proliferación incontrolada deben tener lugar varios sucesos clave. Deben producirse y procesarse señales de crecimiento adicionales y las células deben adquirir resistencia a las señales que inhiben su crecimiento en condiciones normales. Dado que habitualmente estas características anormales desencadenarían el proceso de la muerte celular programada (**apoptosis**), las células deben invalidar este proceso de algún modo. La masa celular creciente (tumor) necesita alimentarse, por lo que debe obtener nueva irrigación sanguínea mediante **angiogénesis** (la formación de nuevos vasos sanguíneos). Para que el tumor adquiera la condición de  **maligno**, en la cual las neoplasias invaden los tejidos cercanos y se **metastatizan** (extienden) a lugares más lejanos del cuerpo, debe superar otras señales inhibitorias. La capacidad de invadir y metastatizar distingue las neoplasias malignas de las **benignas**.

Los tumores se clasifican en función del tipo de tejido en el que surgen. Los principales tipos de tumores son los del tejido epitelial (**carcinomas**, los tumores más frecuentes), el tejido conectivo (**sarcomas**), el tejido linfático (**linfomas**), las células gliales o gliocitos del sistema nervioso central (**gliomas**) y los órganos hematopoyéticos (**leucemias**). Las células que componen un tumor suelen derivar de una única célula ancestral, lo que las convierte en un único clon (**monoclonales**).

En la actualidad se conocen muchas de las características biológicas básicas de la **carcinogénesis** (desarrollo del cáncer). A lo largo de nuestras vidas, muchas de nuestras células siguen creciendo y diferenciándose. Estas células forman, por ejemplo, el tejido epitelial de los pulmones y el colon y son las células precursoras del sistema inmunitario. Células madre relativamente indiferenciadas producen grandes cantidades de células descendientes para repoblar y renovar nuestras capas defensivas gastadas. Gracias a la integración de la información ofrecida por una compleja serie de señales bioquímicas, con el tiempo las nuevas células dejan de dividirse y se diferencian en un tipo celular adecuado para su función corporal (fig. 11-1). En cambio, si la célula es anormal o está dañada, puede sufrir apoptosis.

En ocasiones, una de estas células no se diferencia y empieza a dividirse sin parar. Los descendientes de estas células pueden convertirse en los fundadores de neoplasias, capaces de transformarse posteriormente en un cáncer invasivo metastásico. Nosotros deseamos conocer con detalle qué es lo que ha fallado en estas células, detectarlas rápidamente y, en última instancia, intervenir en su desarrollo para eliminarlas.

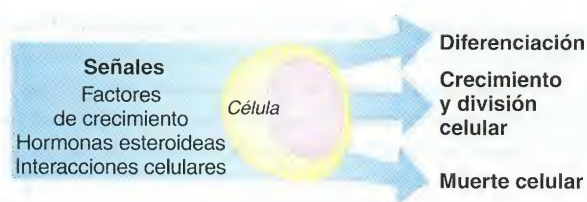
Las células corporales están programadas para desarrollarse, crecer, diferenciarse y morir en respuesta a un complejo sistema de señales bioquímicas. El cáncer tiene su origen en la aparición de un clon de células liberadas de estas restricciones de programación y capaces de experimentar una proliferación inadecuada.

### CAUSAS DEL CÁNCER

#### Consideraciones genéticas

Las alteraciones genéticas de los sistemas reguladores celulares constituyen la base primaria de la carcinogénesis. Podemos crear un cáncer en modelos animales dañando genes concretos. En los sistemas de cultivo celular, podemos invertir un fenotipo canceroso introduciendo copias normales de los genes dañados en la célula. La mayoría de los sucesos genéticos que causan cáncer tienen lugar en las células somáticas. Es posible alterar la frecuencia de estos sucesos mediante la exposición a mutágenos, estableciendo así un vínculo con los **carcinógenos** (agentes causantes de cáncer) ambientales. No obstante, estos sucesos genéticos no se transmiten a las generaciones futuras porque se producen en células somáticas y no en células de la línea germinal. A pesar de ser sucesos *genéticos*, no son *hereditarios*.



**FIGURA 11-1**

En respuesta a señales ambientales, una célula podría seguir dividiéndose, diferenciarse o morir (apoptosis).

También es posible que las mutaciones que predisponen al cáncer tengan lugar en células de la línea germinal. Esto resulta en la transmisión de genes causantes de cáncer de una generación a la siguiente, lo que da lugar a familias con una incidencia elevada de cánceres concretos (fig. 11-2). Estas «familias cancerosas», aunque raras, demuestran que la herencia de un gen dañado puede provocar cáncer. En estas familias, la herencia de un alelo mutante parece ser suficiente para causar una forma específica de cáncer: casi todos los individuos que heredan el alelo mutante desarrollarán un tumor. Esto se debe a que cada una de sus células contiene ahora el gen alterado y, por tanto, ya ha dado el primer paso en el camino que lleva al cáncer. El cáncer ocular infantil, el retinoblastoma, es un buen ejemplo. Como se comentó en el capítulo 4, quienes heredan una versión mutante del gen del retinoblastoma tienen una probabilidad del 90% aproximadamente de desarrollar uno o varios tumores de retinoblastoma.

Aunque la transmisión del cáncer como trastorno monogénico es relativamente infrecuente, hay indicios sólidos de un agrupamiento más frecuente de algunos tipos de cáncer en las familias. En muchos tipos de cáncer, como los de mama y colon, el diagnóstico del cáncer en un familiar de primer grado implica al menos un riesgo dos veces mayor de desarrollar la enfermedad. Es muy probable que la herencia de formas alteradas de genes específicos sea responsable al menos en parte de este riesgo mayor.

El grado en el cual cada uno de estos mecanismos —mutaciones heredadas de la línea germinal y mutaciones de células somáticas— contribuye a la aparición de cáncer humano es una cuestión importante. Si las predisposiciones hereditarias son determinantes significativos del riesgo de una persona de adquirir

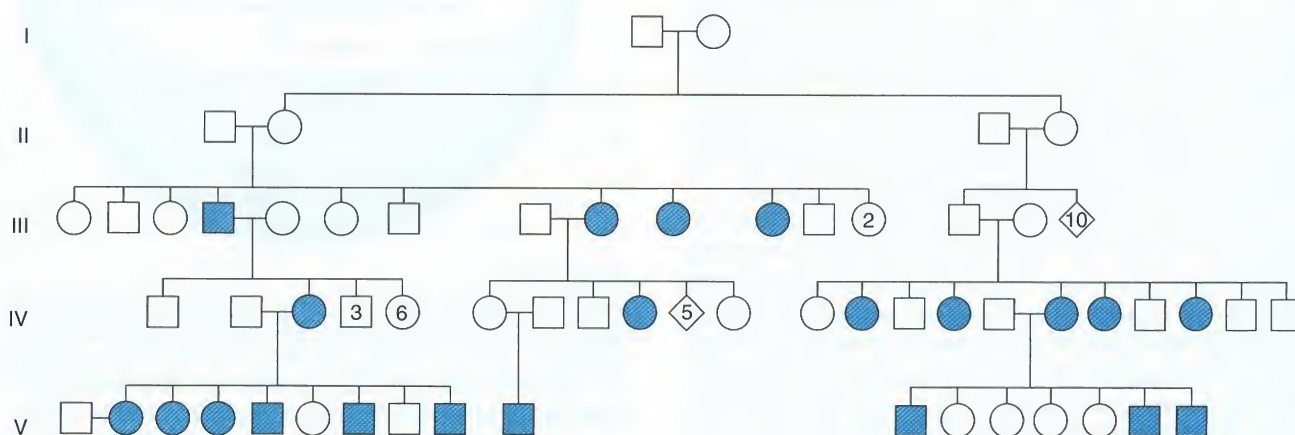
una forma concreta de cáncer, debería ser posible identificar a los individuos de alto riesgo. Un cribado más intenso en los grupos de alto riesgo definidos podría permitir una detección e intervención tempranas, lo que llevaría a mejores pronósticos para los pacientes y a una menor morbilidad.

**La causa básica del cáncer es el daño de genes específicos. Normalmente, las mutaciones de estos genes se acumulan en las células somáticas durante años, hasta que una célula reúne el número suficiente de errores para iniciar un tumor. No obstante, si los daños se producen en células de la línea germinal, una forma alterada de uno de estos genes puede transmitirse a los descendientes y predisponerlos al cáncer. El mayor riesgo de cáncer de estas personas se debe al hecho de que cada una de sus células ha dado el primer paso de los varios que componen el camino del cáncer.**

### Consideraciones ambientales

¿Cuál es el papel del entorno no genético en la carcinogénesis? En el nivel de la célula, el cáncer parece intrínsecamente genético. Las células tumorales aparecen cuando se producen ciertas alteraciones, o mutaciones, en los genes responsables de la regulación del crecimiento celular. No obstante, un gran número de factores ambientales puede modificar la frecuencia y las consecuencias de estas mutaciones. Está bien documentado, por ejemplo, que numerosas sustancias químicas que causan mutación en animales de experimentación también provocan cáncer y, por tanto, son carcinógenos. Además, otros agentes ambientales pueden potenciar el crecimiento de células alteradas genéticamente sin causar nuevas mutaciones de manera directa. Así, muchas veces es la interacción de genes con el entorno lo que determina la carcinogénesis; ambos tienen papeles clave en este proceso.

Dos líneas argumentales adicionales respaldan la idea de que la exposición a los agentes ambientales puede alterar de manera significativa el riesgo de cáncer de una persona. La primera es que se han identificado diversos agentes ambientales con propiedades cancerígenas. Por ejemplo, estudios epidemiológicos y experimentos de laboratorio han puesto de manifiesto que el humo de cigarrillo causa cáncer de pulmón y de otros tipos.

**FIGURA 11-2**

Genealogía con cáncer de colon familiar. Los símbolos oscurecidos representan los individuos con cáncer de colon diagnosticado.



También están bien documentados los papeles de otros agentes ambientales en cánceres concretos (p. ej., el polvo de uranio en el cáncer de pulmón en los mineros, la exposición al amianto en el cáncer de pulmón y el mesotelioma).

La segunda línea argumental se basa en las comparaciones epidemiológicas de poblaciones con diferentes estilos de vida. Muchos tipos de cáncer presentan frecuencias distintas en poblaciones diferentes. El cáncer de mama, por ejemplo, es prevalente en el norte Europa y Norteamérica, pero relativamente raro en las mujeres de los países en vías de desarrollo. Normalmente es difícil determinar si estas disimilitudes son reflejo de las diferencias del estilo de vida o de las frecuencias génicas.

Sin embargo, el estudio de poblaciones genéticamente similares con estilos de vida diferentes ofrece la oportunidad de evaluar los componentes genéticos y ambientales del cáncer. Estudios epidemiológicos en poblaciones japonesas emigrantes han arrojado datos importantes respecto al cáncer de colon. Hasta hace poco, este tipo de cáncer era relativamente raro en la población japonesa que vivía en Japón, con un riesgo durante toda la vida del 0,5%, pero es 10 veces más frecuente en Estados Unidos. Por otro lado, el cáncer de estómago es común en Japón pero relativamente raro en Estados Unidos. Por sí solas, estas estadísticas no pueden distinguir las influencias ambientales de las genéticas en las dos poblaciones. No obstante, debido al gran número de japoneses que han emigrado, primero a Hawai y luego a los Estados Unidos continentales, podemos observar lo que pasa con las tasas de cáncer de estómago y de colon en los emigrantes. Es importante observar que muchos de los emigrantes japoneses mantuvieron su identidad genética casándose entre ellos en su mayor parte. En los japoneses de primera generación en Hawai, la incidencia del cáncer de colon se multiplicó varias veces, sin alcanzar la cifra de los Estados Unidos continentales, pero por encima de la de Japón. En los americanos japoneses de segunda generación de los Estados Unidos continentales, la tasa del cáncer de colon se elevó hasta el 5%, igualando la media estadounidense. Al mismo tiempo, el cáncer de estómago ha pasado a ser relativamente infrecuente en los americanos de origen japonés.

Estas observaciones son un indicio concluyente de que el entorno o el estilo de vida desempeñan un papel importante en la etiología del cáncer de colon. En cada caso, el probable culpable es la alimentación: se cree que la alimentación alta en grasas y baja en fibra de Estados Unidos aumenta el riesgo de cáncer de colon, mientras que los procedimientos utilizados para conservar y condimentar el pescado que se come con frecuencia en Japón aumentan el riesgo de cáncer de estómago. También es interesante que la incidencia del cáncer de colon en Japón haya aumentado de manera espectacular en las últimas décadas, a medida que la población japonesa ha adoptado una alimentación más similar a la de Norteamérica y Europa.

¿Debemos suponer entonces que los factores genéticos no intervienen en el cáncer de colon? Lo cierto es que en el entorno norteamericano algunas personas sufrirán cáncer de colon y otras no. Esta distinción puede deberse a las diferencias del entorno (p. ej., variación alimentaria) así como a las diferencias de la predisposición genética: los genes hereditarios que aumentan la probabilidad de que una persona desarrolle cáncer. Para explicar la diferencia en la incidencia del cáncer de colon entre los japoneses que viven en Estados Unidos y quienes lo hacen en Japón, se argumenta que las características ambientales de Japón reducen la penetrancia de

los genes predisponentes. Además, la multiplicación del riesgo de las personas con un familiar de primer grado que sufre cáncer es muy indicativa de la existencia de un componente genético. Es probable, pues, que el riesgo de cáncer tenga componentes tanto genéticos como ambientales que interactúan entre sí.

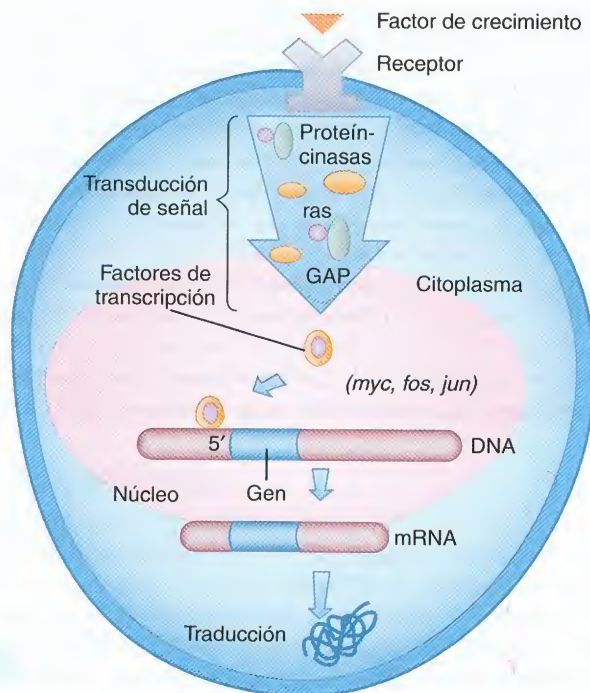
**Se sabe que los factores ambientales desempeñan papeles importantes en la carcinogénesis. No obstante, el riesgo de cáncer global de una persona depende de una combinación de factores hereditarios y componentes ambientales.**

## GENES DEL CÁNCER

### Control genético del crecimiento y la diferenciación celular

El cáncer surge cuando un clon celular pierde los controles normales sobre el crecimiento y la diferenciación. En la actualidad se han identificado más de 100 genes causantes de cáncer que codifican proteínas implicadas en esta regulación. La caracterización de las actividades bioquímicas y las interacciones de estos productos génicos ha revelado un cuadro cada vez más detallado de la regulación normal del crecimiento y la diferenciación celular y de las maneras en que los sucesos de la carcinogénesis desregulan estos procesos.

En estos momentos se comprenden muchos aspectos de este proceso fundamental (fig. 11-3). Un componente de la regulación celular está mediado por señales externas que llegan a la célula a través de factores de crecimiento polipeptídicos



**FIGURA 11-3**

Rasgos principales de la regulación celular. Los factores de crecimiento externos (proteínas y hormonas esteroideas como el factor de crecimiento epidérmico) se unen a los receptores del factor de crecimiento membranario en la superficie celular y activan las vías de transducción de señal en las que intervienen genes como *RAS*. A su vez, los componentes de la vía de transducción de señal interactúan con factores de transcripción nucleares, como *MYC* y *FOS*, que pueden unirse a las regiones reguladoras del DNA, el mRNA y el RNA mitocondrial.



(p. ej., factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento epidérmico, hormonas esteroideas) producidos en otras células. Cada factor de crecimiento interactúa con receptores de factores de crecimiento situados en la superficie celular. La unión de un factor de crecimiento activa el receptor, impulsando moléculas que envían mensajes al núcleo celular en el proceso de la transducción de señal. Estas moléculas de transducción de señal incluyen proteincinasas, como la tirosinasa src, la proteincinasa activada por mitógenos (MAPK) y la cinasa jun (JunK), que pueden alterar la actividad de las proteínas marcándolas en un lugar específico con una molécula de fosfato (fosforilación). La última fase de la vía de la transducción de señal es la regulación de la transcripción de DNA en el núcleo. Los componentes de la cascada de la transducción de señal interactúan con factores de transcripción nuclear que regulan la actividad de genes concretos cuyos productos proteínicos influyen en el crecimiento y la proliferación celular. Los genes que codifican estos factores de transcripción son *MYC*, *FOS* y *JUN*.

Al cabo de varios ciclos de división celular, normalmente las células reciben señales diciéndoles que dejen de crecer y se diferencien en células especializadas. Las señales pueden venir de polipéptidos, de hormonas esteroideas, del contacto directo con las células adyacentes o de programas internos que definen el número de divisiones celulares permitidas. Las señales se transducen al núcleo de la célula receptora. Aquí, mediante la alteración de los patrones de transcripción de los genes que dirigen los pasos del ciclo celular, reprimen los genes que favorecen la división e inducen los genes que inhiben la entrada en el ciclo de división celular.

La regulación del crecimiento celular está a cargo de sustancias que incluyen: a) factores de crecimiento que transmiten señales de una célula a otra; b) receptores específicos para los factores de crecimiento; c) moléculas de transducción de señal que activan una cascada de reacciones fosforilizadoras dentro de la célula, y d) factores de transcripción nuclear. La célula integra e interpreta el conjunto de señales que recibe de su entorno. La decisión de crecer y dividirse, o de dejar de crecer y diferenciarse, tiene su origen en el procesamiento de estas señales.

Una célula cancerosa puede surgir en una población de células en crecimiento debido a la acumulación de mutaciones en las mismas. Aunque estas mutaciones sólo se producen en contadas ocasiones, estas células no responden a las señales de diferenciación y siguen dividiéndose en lugar de someterse a su programa de diferenciación normal. Además, al parecer los cánceres se deben normalmente a una serie progresiva de sucesos que aumentan de manera incremental el grado de desregulación dentro de un linaje celular. Con el tiempo, surge una célula cuyos descendientes se multiplican sin las restricciones adecuadas. Alteraciones posteriores conferirán a estas células la capacidad de invadir tejidos adyacentes y formar metástasis. Cada una de estas alteraciones implica mutaciones y la necesidad de que se produzca más de una mutación se ha caracterizado como el concepto **multiimpacto (multi-hit)** de la carcinogénesis. Un ejemplo de este concepto viene dado por

el cáncer colorrectal, en el cual son necesarios varios sucesos para completar la progresión desde un crecimiento benigno hasta una neoplasia maligna (v. texto más adelante).

Pueden producirse mutaciones en cualquiera de los pasos de la regulación del crecimiento y la diferenciación celular. La acumulación de estas mutaciones en un linaje celular puede provocar la desregulación progresiva del crecimiento y, en última instancia, producir una célula tumoral.

### Herencia de genes responsables de cánceres hereditarios frente a mutaciones somáticas responsables de cáncer

Aunque hace mucho tiempo que se reconoce la existencia de familias con diversos miembros afectados de cáncer, hasta principios de la década de 1970 no se empezó a comprender la relación entre las aberraciones genéticas hereditarias y los sucesos carcinogénicos que se producen en el tejido somático. En 1971, el análisis de A. G. Knudson del retinoblastoma, una enfermedad que ya se ha mencionado como modelo de cáncer hereditario, lo llevó a plantear una hipótesis que abrió una nueva perspectiva sobre el mecanismo de la carcinogénesis. En la forma hereditaria del retinoblastoma (v. cap. 4), normalmente el individuo afectado tiene un progenitor afectado y la posibilidad de transmisión genética a cada uno de los hijos es del 50%. En la forma esporádica (no hereditaria), no está afectado ninguno de los progenitores ni hay riesgo adicional para los otros hijos. Un rasgo clave que distingue las dos formas es que el retinoblastoma hereditario suele ser bilateral (afecta a los dos ojos), mientras que normalmente el retinoblastoma cursa con un solo tumor y, por tanto, sólo afecta a un ojo (unilateral).

Knudson razonó que podían ser necesarias hasta dos mutaciones para crear un retinoblastoma. Una de las mutaciones alteraría el gen del retinoblastoma; si esto ocurría en la línea germinal, estaría presente en todas las células del niño que recibía el alelo mutante. La segunda mutación sería un suceso adicional inespecífico que se produciría en una célula ya alterada. La hipótesis de un segundo suceso era necesaria para explicar por qué sólo una fracción diminuta de los retinoblastos de una persona que ha heredado un gen mutante del retinoblastoma da origen a tumores. La hipótesis de Knudson se conoce como el **modelo de dos impactos (two-hit)** de la carcinogénesis.

Así, el retinoblastoma familiar estaría causado por la herencia de uno de los «impactos» genéticos en forma de **mutación constitucional** (esto es, una mutación presente en todas las células del cuerpo). Las personas que heredaran un impacto sólo necesitarían un suceso mutacional adicional en un único retinoblasto para que esta célula diera lugar a un clon tumoral. Por otro lado, en los casos esporádicos ambas mutaciones tendrían que darse somáticamente en el feto en desarrollo (fig. 11-4). Se trata de una combinación muy improbable de sucesos infrecuentes, aun teniendo en cuenta los varios millones de células del tejido diana. El niño que desarrollara un retinoblastoma a través de esta vía somática de dos impactos tendría pocas probabilidades de presentar más de un tumor. El niño que heredara un gen mutante del retinoblastoma, en cambio, sólo necesitaría un único impacto genético adicional en un retinoblasto para desarrollar un clon tumoral. Knudson



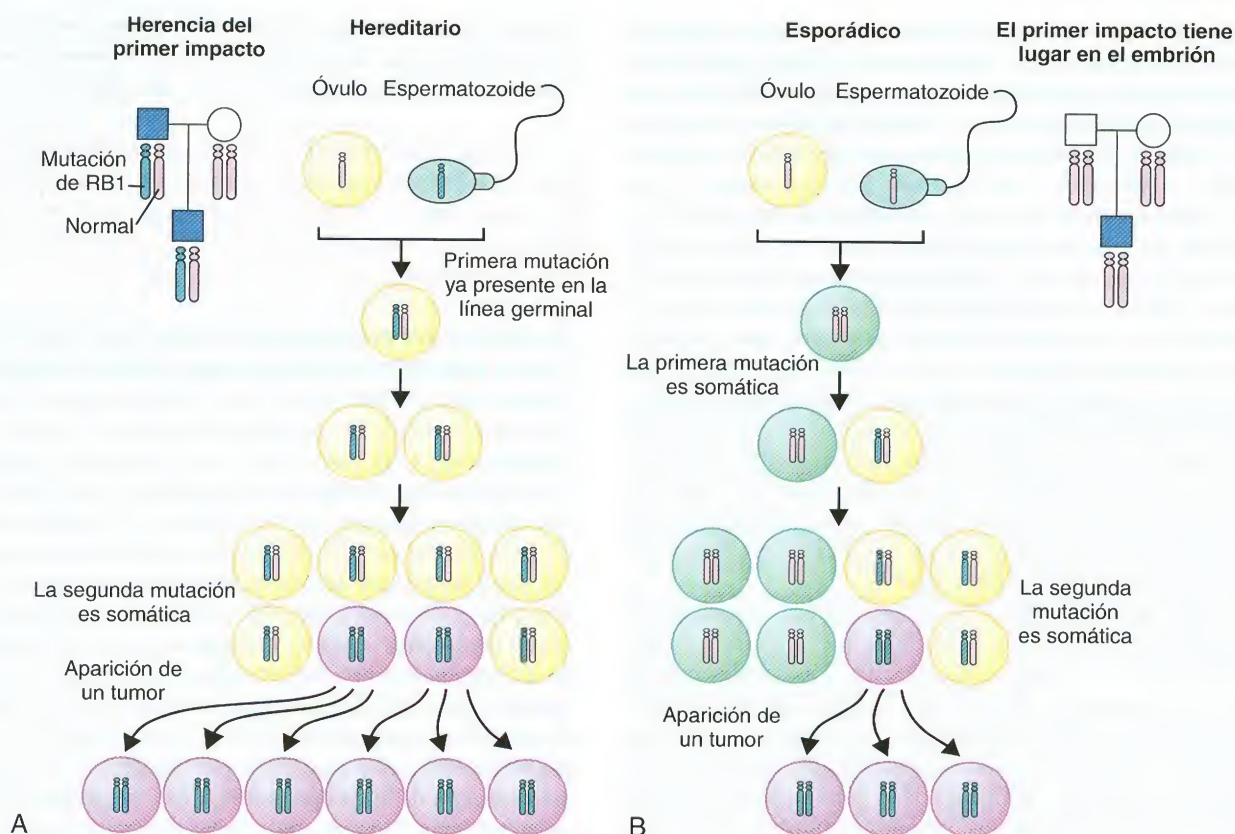


FIGURA 11-4

**A**, Las personas que heredan una mutación de *RB1* son heterocigóticas para la mutación en todas las células del cuerpo. El segundo impacto tiene lugar durante el desarrollo embrionario y normalmente afecta a más de un retinoblasto, por lo que origina múltiples tumores. **B**, En el retinoblastoma somático, las dos copias del gen *RB1* del mismo retinoblasto deben desactivarse para causar la formación de un tumor. Cada proceso provoca homocigosidad para el alelo de *RB1* mutante y de ahí desarrollo tumoral.

(Datos provenientes de Huether S, McCance K. *Understanding Pathophysiology*. 4.<sup>a</sup> ed. St. Louis: Mosby; 2008. p. 420.)

argumentó que era probable que este tipo de sucesos tuviera lugar en varios retinoblastos de cada portador del gen mutante del retinoblasto, lo que explicaría la bilateralidad del retinoblastoma heredado.

Si el primer suceso del modelo de dos impactos es una mutación heredada, ¿cuál es la naturaleza del segundo? El análisis molecular extenso de la región del cromosoma 13 que contiene el gen causante del retinoblastoma, *RB1*, reveló que el segundo impacto, igual que el primero, es una mutación de pérdida de función. Varios mecanismos, incluyendo mutación puntual, delección e hipermetilación de la región activadora de *RB1* (asociada a una menor transcripción; v. caps. 3 y 5) pueden producir este efecto. El segundo impacto, que se da en el feto durante el período en el cual los retinoblastos se dividen y proliferan con rapidez, ha eliminado el alelo normal restante del gen. Esto significa que una célula con un alelo *RB1* mutante y un alelo *RB1* normal no puede formar un tumor. Así, el producto del gen normal, aun cuando sólo esté presente en una única copia, impide la formación de tumores.

Un corolario importante de la hipótesis de los dos impactos es que los genes en los cuales las mutaciones hereditarias causan síndromes cancerosos familiares pueden ser los mismos que generan cánceres frecuentes por mutación somática. Por tanto, al comprender la naturaleza de los alelos mutantes hereditarios en las

raras familias cancerosas, también comprenderemos mejor la vía somática del cáncer común. En realidad, con frecuencia se observan mutaciones somáticas de pérdida de función en ambas copias del gen *RB1* en muchos tipos de tumores, entre los que se incluyen el carcinoma pulmonar microcítico, el carcinoma mamario, el glioblastoma (un tumor cerebral) y el osteosarcoma.

La teoría de la carcinogénesis de los dos impactos de Alfred Knudson en el retinoblastoma se convirtió en el paradigma de un modelo para describir el modo en que la herencia de un gen alterado predispone al cáncer al portador del gen. La teoría dice que una célula sólo puede iniciar un tumor cuando contiene dos alelos dañados; por tanto, una persona que hereda una copia de un gen mutante del retinoblastoma debe experimentar una segunda mutación somática en uno o varios retinoblastos para desarrollar uno o varios retinoblastomas. También pueden producirse dos mutaciones somáticas en un único retinoblasto de un feto no predispuesto, produciendo retinoblastoma esporádico. Comprender los genes mutados que se heredan en las familias puede aumentar nuestra comprensión de la vía somática que lleva a los cánceres comunes.



## PRINCIPALES CLASES DE GENES CANCEROSOS

Los genes causantes de cáncer pueden clasificarse en tres categorías principales: los que normalmente inhiben la proliferación celular (supresor de tumor; o inhibidores tumorales), los que activan la proliferación (oncogenes) y los que intervienen en la reparación del DNA.

### Genes supresores de tumor

El gen *RB1* fue el primer ejemplo identificado de **gen supresor de tumor**, una clase de genes que controlan la división celular y, por tanto, ayudan a prevenir los tumores (tabla 11-1). Es característico de los genes supresores de tumor el rasgo, un

tanto desconcertante, de que las mutaciones hereditarias son alelos dominantes en el nivel del individuo (esto es, los heterocigotos normalmente desarrollan la enfermedad), pero alelos recesivos en el nivel de la célula (las células heterocigóticas no forman tumores). Esta aparente contradicción se resuelve teniendo en cuenta que en los individuos que han heredado el primer impacto, un segundo impacto que tenga lugar en cualquier célula producirá un tumor. Dado que en el feto en desarrollo hay varios millones de retinoblastos dianas, las personas heterocigóticas forman, de media, varios retinoblastos homocigóticos para una mutación de *RB1*. Cada uno de ellos puede provocar un retinoblastoma. Así, lo que se hereda como

TABLA 11-1

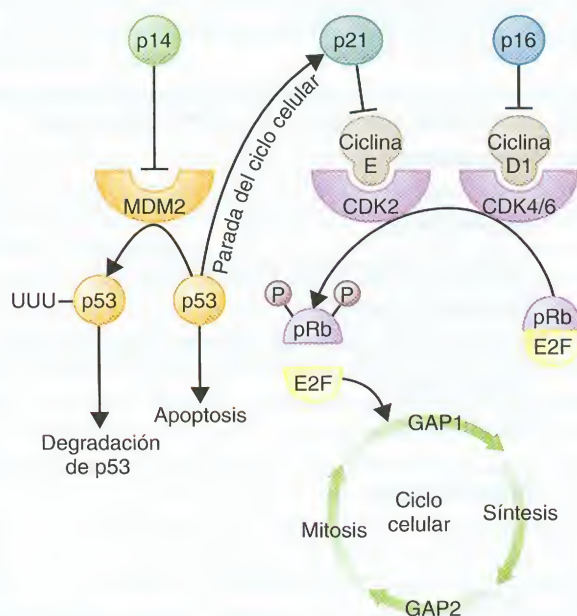
Ejemplos de genes supresores de tumor y de genes reparadores del DNA y sus papeles en el cáncer hereditario

Gen (genes relacionados entre paréntesis)	Función del producto génico	Enfermedad causada por las mutaciones de la línea germinal
<b>Genes supresores de tumor</b>		
<i>RB1</i> ( <i>p107</i> , <i>p130</i> )	Freno del ciclo celular; se une al complejo del factor de transcripción E2F	Retinoblastoma; osteosarcoma
<i>APC</i>	Interactúa con la catenina $\beta$ en la vía de señalización Wnt	Poliposis adenomatosa familiar
<i>SMAD4</i>	Transmite señales de TGF- $\beta$	Poliposis juvenil
<i>NF1</i>	Reduce la proteína ras	Neurofibromatosis de tipo 1
<i>NF2</i>	Regulación de la proteína citoesquelética	Neurofibromatosis de tipo 2
<i>TP53</i>	Factor de transcripción; induce la parada del ciclo celular o apoptosis	Síndrome de Li-Fraumeni
<i>VHL</i>	Regula múltiples proteínas, incluyendo p53 y NF $\kappa$ B	Enfermedad de Von Hippel-Lindau (quistes renales y cáncer)
<i>WT1</i>	Factor de transcripción del dedo de cinc; se une al gen del factor de crecimiento epidérmico	Tumor de Wilms
<i>CDKN2A</i> ( <i>p14</i> , <i>p16</i> )	Inhibidor de CDK4	Melanoma familiar
<i>PTEN</i>	Fosfatasa que regula la vía de señalización PI3K	Síndrome de Cowden (cáncer de mama y de tiroides)
<i>CHEK2</i>	Fosforila p53y BRCA1	Síndrome de Li-Fraumeni
<i>PTCH</i>	Receptor de Sonic hedgehog	Síndrome de Gorlin (carcinoma basocelular, meduloblastoma)
<i>CDH1</i>	Cadherina E; regula la adherencia intercelular	Carcinoma gástrico
<i>DPC4</i>	Transduce las señales del factor de crecimiento transformador $\beta$	Poliposis juvenil
<i>TSC2</i>	Reduce el mTOR (objetivo mamífero de la rapamicina)	Esclerosis tuberosa
<b>Genes reparadores del DNA</b>		
<i>MLH1</i>	Reparación del emparejamiento erróneo del DNA	HNPCC
<i>MSH2</i>	Reparación del emparejamiento erróneo del DNA	HNPCC
<i>BRCA1</i>	Interactúa con el complejo proteínico reparador del DNA BRCA2/RAD51	Cáncer de mama y ovárico familiar
<i>BRCA2</i>	Interactúa con la proteína reparadora del DNA RAD51	Cáncer de mama y ovárico familiar
<i>ATM</i>	Proteincinasa; fosforila BRCA1 en respuesta a los daños del DNA	Ataxia telangiectasia; datos contradictorios sobre su intervención directa en el cáncer de mama
<i>XPA</i>	Reparación de la escisión de nucleótidos	Xeroderma pigmentoso



rasgo autosómico dominante es la fuerte predisposición a la formación de tumores (esto es, el primer impacto). La penetrancia incompleta de la mutación del retinoblastoma (90%) se explica por el hecho de que algunas personas que heredan la mutación causante de enfermedad no experimentan un segundo impacto en ninguno de los retinoblastos supervivientes.

Una propiedad general de los genes supresores de tumor es que normalmente bloquean la proliferación celular incontrolada que puede provocar cáncer. A menudo esto se consigue participando en vías que regulan el ciclo celular. Por ejemplo, la proteína codificada por *RB1* (pRb) presenta actividad cuando está relativamente no fosforilada, pero se regula a la baja cuando es fosforilada por cinasas dependientes de la ciclina (CDK) inmediatamente antes de la fase S del ciclo celular (v. cap. 2). En su estado activo e hipofosforilado, la pRb se une a miembros del complejo de transcripción E2F y los inactiva (fig. 11-5). La actividad de E2F es necesaria para la progresión a la fase S, por lo que su inactivación por la pRb detiene el ciclo celular. Así, la pRb sirve de freno del ciclo celular y normalmente sólo se libera cuando está inactivada a través de la fosforilación por CDK. Esto permite a la célula seguir el ciclo mitótico hasta que la pRb vuelve a activarse mediante la eliminación de los grupos fosfatos. Una mutación de pérdida de función de *RB1*, una deleción del gen, o la hipermetilación de la región 5' pueden provocar su inactivación permanente. Sin este freno del ciclo celular, la célula puede experimentar numerosas divisiones no controladas.



**FIGURA 11-5**

La regulación del ciclo celular se lleva a cabo mediante una compleja serie de interacciones entre activadores e inhibidores del ciclo. pRb actúa como freno principal del ciclo celular uniéndose al complejo de transcripción E2F y deteniendo el ciclo antes del inicio de la fase S. El complejo ciclina D-CDK4 inactiva pRb fosforilándolo y, por tanto, libera el complejo E2F y permite a la célula pasar a la fase S. Los inhibidores de la CDK como p16 y p21 inactivan las CDK, por lo que actúan como otro freno del ciclo. p53, que actúa a través de p21, puede detener el ciclo celular o inducir apoptosis en respuesta al daño del DNA. CDK, cinasa dependiente de la ciclina.

Las mutaciones de pérdida de función de otros factores inhibidores también pueden desembocar en la desregulación del ciclo celular. Varios genes supresores de tumor codifican **inhibidores de CDK** (v. fig. 11-5), que inactivan las CDK impidiéndoles así fosforilar proteínas diana como la pRb. Los genes supresores de tumor también pueden controlar la proliferación celular a través de sus efectos en la transcripción o en las interacciones intercelulares (más adelante se dan algunos ejemplos). De nuevo, las mutaciones de estos genes pueden provocar una división celular sin restricciones y, en última instancia, cáncer.

**El descubrimiento de que el retinoblastoma surge cuando los dos alelos del mismo locus del cromosoma 13 están inactivados en el mismo retinoblasto condujo al concepto de los genes supresores de tumor. Los productos de estos genes inhiben la formación de tumores mediante el control del crecimiento celular y son capaces de hacerlo aun cuando la célula sólo contenga una versión normal del gen. Las mutaciones de pérdida de función que inactivan las dos copias del gen supresor de tumor de una célula pueden provocar una proliferación celular incontrolada.**

Debido al papel fundamental de los genes supresores de tumor en la prevención de la formación de tumores, su estudio tiene una significación médica considerable. Conociendo el modo en que el cuerpo inhibe el cáncer de manera natural, podremos desarrollar terapias médicas más eficaces para la prevención y el tratamiento de los tumores.

### Oncogenes

Los **oncogenes** (esto es, «genes cancerosos») constituyen una segunda categoría de genes que pueden causar cáncer. La mayoría de los oncogenes tienen su origen en **protooncogenes**, que son genes que intervienen en los cuatro reguladores básicos del crecimiento celular normal antes mencionados (factores de crecimiento, receptores de factores de crecimiento, moléculas de transducción de señal y factores de transcripción nuclear). Cuando un protooncogén sufre una mutación, puede convertirse en un oncogén, un gen con un producto excesivamente activo que puede provocar un crecimiento y una diferenciación celular incontrolados. Cuando una célula pasa de un crecimiento regulado a uno desregulado, se dice que se ha **transformado**.

A diferencia de los genes supresores de tumor, normalmente los oncogenes son dominantes en el nivel celular. Sólo es necesaria una copia de un oncogén mutado para contribuir al proceso en múltiples pasos de la progresión tumoral. Mientras que, en general, los genes supresores de tumor son inutilizados por deleciones o mutaciones de pérdida de función, los oncogenes suelen activarse por mutaciones de ganancia de función, amplificación génica (esto es, cantidades elevadas del gen debido a trisomía u otros mecanismos), hipometilación de la región 5' del oncogén (que aumenta la transcripción) o reordenamientos cromosómicos que regulan al alza el oncogén (p. ej., la translocación del cromosoma de Filadelfia; v. cap. 6). Se sabe



TABLA 11-2

Comparación de los rasgos clave de los genes supresores de tumor y los oncogenes

Rasgo	Genes supresores de tumor	Oncogenes
Función de la versión normal	Regula el crecimiento y la proliferación celular; algunos pueden inducir apoptosis	Favorece el crecimiento y la proliferación celular
Mutación (en el nivel celular)	Recesivos (ambas copias del gen están inactivadas)	Dominantes (sólo una copia del gen está mutada)
Efecto de la mutación	Pérdida de función	Ganancia de función
Las mutaciones de la línea germinal producen síndromes cancerosos hereditarios	Presentes en la mayoría de los genes supresores de tumor	Presentes sólo en unos cuantos oncogenes

que la mayoría de los genes supresores de tumor muestran mutaciones de la línea germinal que pueden causar síndromes cancerosos hereditarios (p. ej., retinoblastoma, síndrome de Li-Fraumeni). En cambio, aunque los oncogenes suelen observarse en tumores esporádicos, son infrecuentes las mutaciones oncogénicas de la línea terminal que causan síndromes cancerosos hereditarios (en un punto posterior del texto se dan algunas excepciones). En la tabla 11-2 se resumen esta y otras diferencias.

En esta sección revisamos tres métodos que se han empleado para identificar oncogenes específicos: definición retroviral, experimentos de transfección y mapeo de tumores.

**Los protooncogenes codifican productos que controlan el crecimiento y la diferenciación celular. Cuando están mutados o amplificados, pueden convertirse en oncogenes, que pueden causar cáncer. La mayoría de los oncogenes actúan como mutaciones de ganancia de función dominantes que provocan la desregulación del control del ciclo celular. A diferencia de los genes supresores de tumor, la mayoría de los oncogenes no muestran mutaciones de la línea germinal que causan síndromes cancerosos hereditarios. En cambio, se observan mutaciones somáticas que producen cánceres esporádicos.**

## IDENTIFICACIÓN DE LOS ONCOGENES

Hace mucho tiempo que se sabe que determinados tipos de virus pueden causar cáncer. Especialmente significativos son los **retrovirus**, un tipo de virus del RNA que es capaz de utilizar la transcriptasa inversa para transcribir su RNA en DNA. De este modo, el genoma del RNA del retrovirus se convierte en DNA, que puede insertarse en un cromosoma de la célula anfitriona. Algunos retrovirus introducen versiones alteradas de genes activadores del crecimiento en las células. Estos genes activadores del crecimiento son oncogenes, que fueron identificados por primera vez mediante el estudio de los retrovirus que causan cáncer en los pollos. Cuando un retrovirus invade una nueva célula, puede transferir el oncogén al genoma del nuevo anfitrión, transformando así la célula e iniciando un cáncer.

Se han identificado varios productos génicos que afectan al crecimiento o la diferenciación celular a través del

estudio de los oncogenes transportados por retrovirus transformadores. Por ejemplo, estudios de retrovirus identificaron el gen que codifica la molécula receptora del factor de crecimiento epidérmico (EGF), a través del oncogén ERBB. Estos estudios identificaron también los oncogenes RAS (del inglés *rat sarcoma*, o sarcoma de la rata), que están alterados al menos en el 25% de los cánceres humanos. Los retrovirus transformadores también han identificado los genes de factores de transcripción nuclear MYC, JUN y FOS, así como otros componentes moleculares capaces de iniciar la transformación celular. En la tabla 11-3 se dan algunos ejemplos de protooncogenes.

Asimismo, se han identificado oncogenes en experimentos en los cuales se transfirió material de células tumorales humanas a células no tumorales (**transfección**), causando la transformación de las receptoras. Un experimento clásico empezó con la transferencia de DNA de una línea celular de cáncer vesical a células de ratón. Algunas células receptoras se transformaron por completo. La clonación y el examen de las secuencias de DNA específicas del ser humano presentes en las células de ratón transformadas revelaron que el gen transformador era un alelo mutante del mismo oncogén RAS previamente identificado mediante estudios de retrovirus. Así, el mismo oncogén que podía ser transferido por retrovirus está presente de manera natural, como protooncogén, en el genoma humano.

La caracterización del producto proteínico de formas mutantes de RAS ha puesto de manifiesto un importante mecanismo para la regulación de la transducción de señal. Normalmente, la proteína RAS va pasando de una forma *activa* ligada a **guanosina trifosfato (GTP)** y una forma *inactiva* ligada a **guanosina difosfato (GDP)**, y viceversa. La consecuencia bioquímica de las mutaciones de RAS es una proteína RAS que es incapaz de pasar de la forma activa del GTP, que estimula el crecimiento, a la forma inactiva del GDP. La proteína RAS mutante no puede inactivar su señal de crecimiento, por lo que contribuye a una división celular excesiva.

Un tercer método para la identificación de oncogenes deriva de la observación común de reordenamientos cromosómicos, como las translocaciones, en algunos tipos de células tumorales (v. cap. 6). Un ejemplo muy conocido es el cromosoma de Filadelfia, en el cual una translocación entre los cromosomas 9 y 22 sitúa el protooncogén ABL junto al gen BCR, que potencia la actividad de la tirosinasa y



TABLA 11-3

Ejemplos de oncogenes y sus papeles en el cáncer\*

Oncogén	Función	Tumor asociado
<b>Genes de factores de crecimiento</b>		
<i>HST</i>	Factor de crecimiento fibroblástico	Carcinoma estomacal
<i>SIS</i>	Subunidad $\beta$ del factor de crecimiento derivado de plaquetas	Glioma (tumor cerebral)
<i>KS3</i>	Factor de crecimiento fibroblástico	Sarcoma de Kaposi
<b>Genes receptores de factores de crecimiento</b>		
<i>RET</i> <sup>†</sup>	Receptor tirosincinasa	Neoplasia endocrina múltiple; carcinoma de tiroides
<i>ERBB</i>	Receptor del factor de crecimiento epidérmico	Glioblastoma (tumor cerebral); cáncer de mama
<i>ERBA</i>	Receptor de las hormonas tiroideas	Leucemia promielocítica aguda
<i>NEU (ERBB2)</i>	Receptor proteincinasa	Neuroblastoma; carcinoma de mama
<i>MET</i> <sup>†</sup>	Receptor tirosincinasa	Carcinoma renal papilar hereditario; carcinoma hepatocelular
<i>KIT</i> <sup>†</sup>	Receptor tirosincinasa	Síndrome de tumor de estroma gastrointestinal
<b>Genes de transducción de señal</b>		
<i>HRAS</i>	GTPasa	Carcinoma de colon, pulmón, páncreas
<i>KRAS</i>	GTPasa	Melanoma, carcinoma de tiroides, leucemia monocítica aguda, carcinoma de colon
<i>NRAS</i>	GTPasa	Melanoma
<i>BRAF</i>	Serina/treonincinasa	Melanoma maligno; cáncer de colon
<i>ABL</i>	Proteincinasa	Leucemia mieloide crónica; leucemia linfocítica aguda
<i>CDK4</i> <sup>†</sup>	Cinasa dependiente de la ciclina	Melanoma maligno
<b>Genes de factores de transcripción</b>		
<i>NMYC</i>	Proteína de unión al DNA	Neuroblastoma; carcinoma de pulmón
<i>MYB</i>	Proteína de unión al DNA	Melanoma maligno; linfoma; leucemia
<i>FOS</i>	Interactúa con el oncogén <i>JUN</i> para regular la transcripción	Osteosarcoma

\*Si se desean ejemplos adicionales, véase Croce CM. *Oncogenes and cancer*. *N Engl J Med*. 2008;358:502-11.

<sup>†</sup>CDK4, KIT, MET y RET son protooncogenes en los cuales mutaciones de la línea germinal pueden originar síndromes cancerosos hereditarios.

produce leucemia mieloide crónica. En la leucemia promielocítica aguda se observa otra translocación, t(15;17) (q22;q11.2-12), que fusiona dos genes: el gen del receptor del ácido retinoico  $\alpha$  (*RAR $\alpha$* ) en el cromosoma 17 y el gen de la leucemia promielocítica (*PML*) en el cromosoma 15. El producto de la fusión (*PML-RAR $\alpha$* ) interfiere con la capacidad de la proteína normal *RAR $\alpha$*  de inducir diferenciación terminal de células mieloides. (Cabe destacar que el ácido retinoico ya se utilizaba como agente terapéutico para la leucemia promielocítica aguda.) El producto de la fusión además altera el funcionamiento de la proteína *PML*, que actúa como gen supresor de tumor al ayudar a inducir la apoptosis en las células dañadas.

Los retrovirus son capaces de insertar oncogenes en el DNA de una célula anfitriona, transformándola en una célula productora tumoral. El estudio de esta transmisión retroviral ha identificado varios oncogenes específicos. La transfección de oncogenes de células tumorales a células normales puede causar la transformación de las células normales. Algunos oncogenes fueron identificados cuando se observó que reordenamientos específicos de material cromosómico estaban asociados a determinados cánceres. Dado que estas translocaciones alteran genes vitales para el control del crecimiento celular, es posible investigar los sitios de estos reordenamientos para identificar nuevos oncogenes.



La identificación de oncogenes ha incrementado enormemente nuestra comprensión de algunas de las causas subyacentes de cáncer. Además, los oncogenes ofrecen importantes objetivos para el tratamiento del cáncer debido a su papel clave en la carcinogénesis. Por ejemplo, el oncogén *ERBB2*, mencionado antes y también denominado *HER2/NEU*, está amplificado en el 20-30% de los carcinomas de mama invasivos. Su amplificación, que puede identificarse mediante hibridación fluorescente *in situ* (FISH) o la hibridación genómica comparada (CGH) (v. cap. 6), está asociada a cáncer agresivo. El producto proteínico *HER2/NEU* es un receptor de factores de crecimiento situado en las superficies de células de cáncer de mama. La identificación del oncogén y su producto contribuyó al desarrollo de un fármaco, el trastuzumab, que se une al producto génico amplificado, lo reduce eficazmente y ayuda a tratar esta forma de cáncer de mama. Se han desarrollado fármacos similares para contrarrestar los efectos del oncogén *ABL*, amplificado en la leucemia mieloide crónica, un gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico amplificado en el cáncer de pulmón no microcítico y otros.

### Genes reparadores del DNA, integridad cromosómica y tumorigénesis

Normalmente, las células tumorales se caracterizan por mutaciones extendidas, roturas cromosómicas y aneuploidía. Esta condición, denominada **inestabilidad genómica**, contribuye a la tumorigénesis porque las mutaciones y los defectos cromosómicos pueden activar oncogenes o desactivar genes supresores de tumor. La inestabilidad genómica puede deberse a defectos de las proteínas necesarias para una división celular exacta o de las proteínas responsables de la reparación del DNA. También está asociada a hipometilación del DNA, un rasgo habitual en muchos tumores. A su vez, estos defectos son el resultado de mutaciones. En ocasiones, estas mutaciones son hereditarias y producen síndromes cancerosos hereditarios infrecuentes (v. tabla 11-1). Más a menudo surgen en células somáticas y contribuyen a la aparición de cánceres habituales no hereditarios.

Hay varias maneras por las que diversos tipos de inestabilidad genómica pueden dar lugar a un cáncer. Algunos cánceres de mama están causados por la reparación defectuosa de roturas bicatenarias que se dan en el DNA (p. ej., por exposición a radiación). Esto puede deberse a mutaciones de genes como *BRCA1*, *BRCA2* o *ATM*. Una forma hereditaria de cáncer de colon, descrita luego, puede tener su origen en una **reparación de emparejamientos erróneos** del DNA defectuosa (así denominada porque mutaciones de una única base pueden desembocar en una molécula de DNA en la que los pares de bases no son complementarios entre sí: un emparejamiento erróneo). La xerodermia pigmentaria, un trastorno hereditario que se caracteriza en parte por múltiples tumores cutáneos (v. cap. 3), es el resultado de una reparación alterada de la escisión de nucleótidos. Los defectos de las proteínas responsables de la separación de los cromosomas durante la mitosis (p. ej., fibras fusiformes) pueden originar las múltiples aneuploidías que suelen observarse en las células tumorales. La aneuploidía puede contribuir a la tumorigénesis creando copias adicionales de oncogenes o suprimiendo genes supresores de tumor.

La inestabilidad genómica, que puede deberse a defectos de la reparación del DNA, está presente con frecuencia en las células tumorales y se caracteriza por mutaciones que afectan a multitud de loci, roturas cromosómicas y aneuploidía. Estas alteraciones pueden causar cáncer cuando afectan a las vías que regulan la proliferación celular.

### Alteraciones genéticas e inmortalidad de la célula cancerosa

Tras evadir la regulación por genes supresores de tumor o proteínas reparadoras del DNA, la célula tumoral debe superar un obstáculo más para la proliferación ilimitada: la limitación intrínseca del número de divisiones celulares que puede experimentar cada célula. Normalmente, una célula está limitada a unas 50-70 divisiones mitóticas. Una vez alcanzada esta cifra, la célula se torna **senescente** y no puede seguir dividiéndose. Investigaciones recientes han ofrecido nuevas perspectivas de los mecanismos que cuentan el número de divisiones celulares, y han ilustrado las maneras en que las células tumorales pueden salvar el sistema de recuento.

Cada vez que se divide una célula, los telómeros de los cromosomas se acortan ligeramente porque la DNA polimerasa no puede replicar las puntas de los cromosomas. Una vez que el telómero se reduce hasta una longitud crítica, se transmite una señal que hace que la célula se vuelva senescente. Este proceso impondría graves limitaciones a las células proliferantes de un tumor, impidiendo la expansión clonal posterior. Las células tumorales superan el proceso activando un gen que codifica la **telomerasa**, una transcriptasa inversa que reemplaza los segmentos teloméricos que normalmente se pierden durante la división celular. La activación de esta enzima, que rara vez está presente en las células normales pero se observa entre el 85 y el 90% de las células tumorales, es parte del proceso que permite a la célula tumoral seguir dividiéndose sin las limitaciones normalmente impuestas por el acortamiento telomérico. Esta división sin inhibiciones permite al tumor adquirir un gran tamaño y, mediante la replicación ininterrumpida del DNA, posibilita la acumulación de mutaciones adicionales que pueden contribuir en mayor medida a la agresividad de la célula tumoral.

Normalmente, el acortamiento progresivo de los telómeros limita el número de divisiones de una célula entre 50 y 70. Las células tumorales superan esta limitación activando la telomerasa, que reemplaza los segmentos teloméricos que se pierden durante cada división celular. Al parecer, esto ayuda a las células tumorales a evadir las restricciones de la senescencia celular.

### IDENTIFICACIÓN DE LOS GENES CAUSANTES DE CÁNCERES HEREDITARIOS

Aunque los métodos descritos en la sección precedente han conseguido identificar numerosos oncogenes, no son muy adecuados para la identificación de los genes supresores de tumor. Estos métodos necesitan la expresión dominante del fenotipo mutante, que es característica de los oncogenes, mientras que los alelos mutantes de genes supresores de



tumor parecen tener un fenotipo primariamente recesivo en el nivel celular. Eran necesarios métodos alternativos para la identificación de estos genes supresores de tumor. El primero, y el más frecuente, de estos métodos es el mapeo por ligamiento (v. cap. 8) en las familias con cáncer hereditario, en el cual es posible identificar el segmento cromosómico que contiene una mutación causante de cáncer mediante el ligamiento con marcadores polimórficos. Este método se ha utilizado para identificar mutaciones que causan formas hereditarias de cáncer de mama y de colon (que se describen posteriormente).

El segundo método aprovecha las frecuentes pérdidas cromosómicas asociadas a los genes supresores de tumor. Como se ha descrito anteriormente, las mutaciones de los genes supresores de tumor suelen producirse en las personas heterocigóticas para la mutación en todas las células (primer impacto). No obstante, la mutación del un gen supresor de tumor es un alelo recesivo en el nivel celular: hay dos impactos, que resultan en la pérdida de las dos copias normales del gen supresor de tumor. Con frecuencia un alelo mutante hereditario sale a la luz en células tumorales por la delección de parte o la totalidad de la otra copia del cromosoma homólogo que contenía el alelo normal. Por tanto, la observación de que un segmento cromosómico específico está suprimido en un tumor indica una ubicación para la mutación hereditaria.

Es posible situar exactamente las regiones cromosómicas suprimidas en los tumores examinando una serie de polimorfismos marcadores estrechamente ligados, como STR, de la región y determinando cuáles de los marcadores que son heterocigóticos en el DNA constitucional del paciente han pasado a ser homocigóticos en el DNA tumoral (esto es, qué marcadores han perdido un alelo en el proceso de la tumorigénesis). Esta pérdida de heterocigosidad del DNA tumoral indica que el gen supresor de tumor normal, así como los marcadores polimórficos que lo rodean, se ha perdido, dejando sólo la copia anormal del gen supresor de tumor (fig. 11-6; v. también fig. 11-4). Este método se empleó, por ejemplo, para delimitar la situación del gen del retinoblastoma en el brazo largo del cromosoma 13 y la de un gen del tumor de Wilms (nefroblastoma) en 11p. Otro método para identificar regiones suprimidas en el DNA tumoral es la CGH de matrices, descrita en el capítulo 6.

Aunque los estudios de mapeo génico con frecuencia pueden definir la región donde está situado un gen canceroso

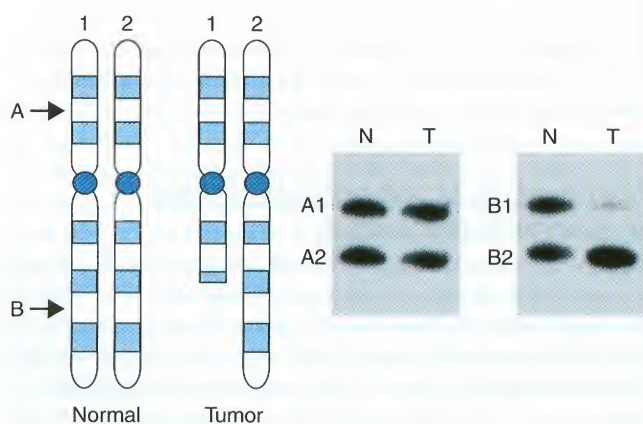
hereditario, por sí solos no pueden identificar el gen de la enfermedad. Como se comentó en el capítulo 8, la detección de las mutaciones presentes en el DNA de pacientes con la enfermedad es fundamental para identificar el gen patológico específico.

**Es posible detectar la situación de genes asociados a enfermedad mediante el análisis de ligamiento o mostrando que un homólogo de un cromosoma (o parte del mismo) está ausente en el DNA de un tumor. La confirmación del papel etiológico de un posible gen causante de enfermedad se obtiene demostrando la presencia uniforme de mutaciones en el gen en el DNA de los pacientes.**

### Neurofibromatosis de tipo 1

Los primeros indicios para el mapeo del gen de la neurofibromatosis de tipo 1 (*NF1*) en el cromosoma 17 provinieron de estudios de ligamiento en familias. Posteriormente, se descubrieron translocaciones cromosómicas en los cariotipos de dos pacientes no emparentados con neurofibromatosis, cada uno de los cuales presentaba un punto de rotura en el cromosoma 17q en una ubicación indistinguible de la ubicación en el mapa del gen *NF1*. Se supuso que estas translocaciones habían causado la neurofibromatosis en estas personas interrumpiendo el gen *NF1*. Los puntos de rotura, situados a sólo 50 kb de distancia, ofrecieron los indicios físicos necesarios para definir varios genes candidatos en los que se buscaron mutaciones en los pacientes con *NF1* (fig. 11-7).

La secuencia de nucleótidos del gen *NF1* ofreció una primera pista de su funcionamiento cuando su secuencia predicha de aminoácidos se comparó con las secuencias de aminoácidos de productos génicos conocidos presentes en bases de datos informatizadas. En la proteína activadora de la GTPasa (GAP) de los mamíferos se observaron similitudes extendidas. Fue un descubrimiento importante, porque al menos una función de la GAP es reducir la cantidad de RAS ligada a GTP activa. La proteína RAS es un componente clave de la vía de transducción de señal, ya que transmite señales de crecimiento positivas en su forma activa. El producto del gen *NF1*, la neurofibromina, también interviene en la transducción de señal regulando a la baja la RAS.



**FIGURA 11-6**

A y B representan dos polimorfismos microsatélites que se han analizado utilizando DNA de células normales (N) y células tumorales (T) de un paciente con cáncer. En las células normales, el paciente es heterocigótico para los dos loci marcadores. La delección del brazo largo de uno de los cromosomas emparejados en las células tumorales resulta en pérdida de heterocigosidad (LOH, del inglés *loss of heterozygosity*) para el locus B (esto es, la banda correspondiente al alelo B1 está ausente y sólo se advierte una débil señal debida a los rastros residuales de las células normales en la muestra tumoral). La LOH es una señal para un gen supresor de tumor próximo al locus suprimido.

(Por cortesía del Dr. Dan Fufts, University of Utah Health Sciences Center.)



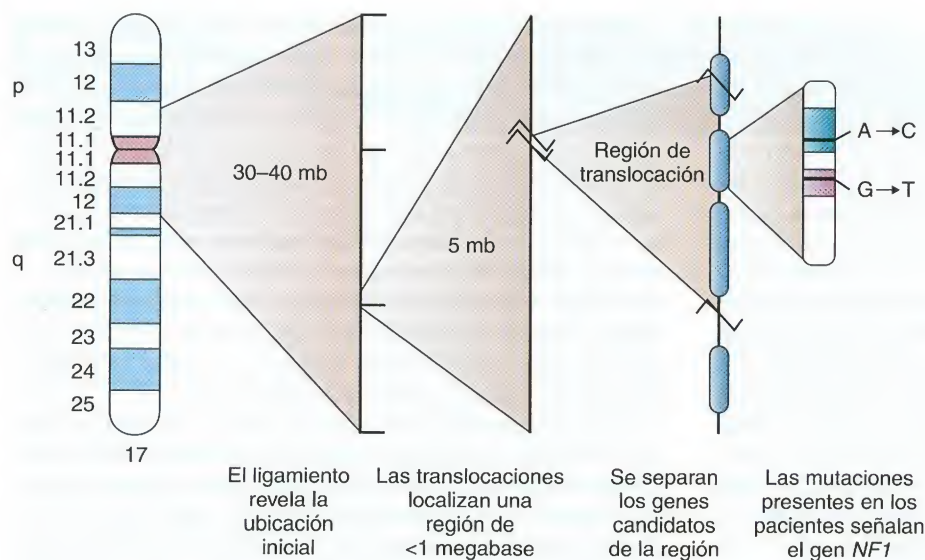


FIGURA 11-7

La localización del gen *NF1* en el cromosoma 17q se llevó a cabo mediante análisis de ligamiento e identificación de dos puntos de rotura con translocación que interrumpían el gen de la enfermedad. Se aislaron los genes candidatos en esta región y se comprobó si contenían mutaciones en los pacientes con *NF1* y en los controles normales.

Con la identificación del producto del gen *NF1* como componente en la transducción de señal, se empezó a dibujar el cuadro de cómo la herencia de una mutación de un alelo del gen *NF1* podría contribuir a la aparición de neurofibromas y manchas café con leche. La expresión reducida del gen *NF1* permite una mayor actividad de la proteína RAS y posibilita que la célula escape de la diferenciación y siga creciendo. La pérdida del alelo normal restante en algunas células (p. ej., células de Schwann) alienta en mayor medida este crecimiento libre. El descubrimiento del gen *NF1* ha conducido a la identificación de un gen supresor de tumor clave que ayuda a regular el proceso fundamental de la transducción de señal.

**El gen responsable para *NF1* se situó en el cromosoma 17q mediante ligamiento en familias y se identificó gracias a las translocaciones y mutaciones puntuales de los pacientes. La secuenciación del DNA del gen predijo un producto proteínico con un dominio relacionado con la GAP y los experimentos bioquímicos confirmaron un papel similar en la regulación a la baja de la proteína de transducción de señal RAS.**

### Gen *TP53*

En más de la mitad de todos los tumores humanos se observan mutaciones somáticas del gen *TP53*, lo que lo convierte en el gen causante de cáncer que está alterado con mayor frecuencia. Se observan mutaciones somáticas de *TP53*, por ejemplo, en aproximadamente el 70% de los tumores colorrectales, así como en el 40% de los tumores de mama y en el 60% de los tumores de pulmón. Aproximadamente entre el 80 y el 90% de las mutaciones de *TP53* se concentran en la parte del gen que codifica un dominio de unión al DNA, que normalmente evita que la proteína p53 se una al DNA de otros genes.

Al igual que *RB1* y *NF1*, *TP53* funciona como gen supresor de tumor. La cantidad de su producto proteínico, p53, aumenta en respuesta al daño celular (p. ej., roturas del DNA bicatenario causadas por radiación ionizante). Al actuar como factor de transcripción, p53 ayuda a regular decenas de genes que afectan al crecimiento, la proliferación y la supervivencia celular.

Por ejemplo, p53 se une al activador de *CDKN1A*, cuyo producto proteínico, p21, es un inhibidor de CDK que bloquea la inactivación por CDK4 de pRb (v. fig. 11-5). Esto detiene el ciclo celular en la fase G<sub>1</sub>, antes de que tenga lugar la replicación del DNA en la fase S. La parada del ciclo celular antes de la fase S da tiempo para reparar el DNA dañado. Si el DNA de la célula está gravemente dañado, p53 puede inducir la muerte celular programada (apoptosis). Esta respuesta es más probable si la vía de pRb de la parada del ciclo celular no está intacta. Al carecer de la posibilidad de parar el ciclo celular para reparar los daños, la proteína p53 «decide» una muerte celular interactuando con genes implicados en las vías apoptóticas (p. ej., *PTEN*, *BAX*). De este modo, p53 impide la proliferación de una célula anormal potencialmente cancerígena.

Cuando *TP53* está mutado, las células con DNA dañado pueden evadir tanto la reparación como la destrucción, y la replicación continua del DNA dañado puede provocar la formación de un tumor. Para que esto suceda, también deben estar comprometidos otros componentes del control del ciclo celular. Por ejemplo, varios virus con DNA tumoral, como el virus del papiloma humano que es el responsable de la mayoría de los casos de cáncer de cuello uterino, inactivan tanto pRb como p53. Esto produce células que no pueden reparar su DNA ni experimentar apoptosis en respuesta a los daños, lo que en algunos casos desemboca en cáncer.

Las sustancias cancerígenas pueden inducir mutaciones específicas de *TP53*. La ingestión alimentaria de aflatoxina B<sub>1</sub>, que puede causar cáncer hepático, está asociada a una mutación que produce una sustitución de arginina por serina en la posición 249 de la proteína p53. La exposición a benzopireno, un potente mutágeno y carcinógeno presente en el humo de cigarrillo, produce alteraciones de pares de bases específicos de *TP53* en los tumores de pulmón. Esto demuestra la existencia de un vínculo molecular directo entre el consumo de cigarrillos y el cáncer de pulmón. Así, la exploración del tipo de mutación de *TP53* presente en un tumor puede ofrecer indicios de la identidad del agente cancerígeno causativo.

Aunque las mutaciones de *TP53* causantes de tumores se han observado sobre todo en células somáticas, las mutaciones de la línea germinal son responsables de un trastorno cancerí-



geno hereditario denominado síndrome de Li-Fraumeni (LFS, del inglés *Li-Fraumeni syndrome*). Este síndrome raro se transmite de manera autosómica dominante y cursa con carcinomas de mama y de colon, sarcomas de partes blandas, osteosarcomas, tumores cerebrales, leucemia y carcinomas suprarrenocorticales. Normalmente, estos tumores se desarrollan en edades tempranas en los miembros de las familias con LFS y en las personas afectadas se observan múltiples tumores primarios. La demostración de mutaciones uniformes de *TP53* en el DNA constitucional de los pacientes con LFS confirmó el papel causativo de este gen. Como en el retinoblastoma, la herencia de un gen *TP53* mutado aumenta en gran medida la susceptibilidad de la persona a la transformación celular posterior y la aparición de tumores cuando las células pierden la copia normal de *TP53* (modelo de los dos impactos). De los miembros de una familia con LFS que heredan un gen *TP53* anormal, aproximadamente el 50% desarrollan cáncer invasivo antes de los 30 años de edad y más del 90% lo hacen antes los 70 años.

Las mutaciones de *TP53* sólo representan alrededor del 75% de los casos de LFS. Algunos de los casos restantes son el resultado de mutaciones de otro gen supresor de tumor, *CHEK2*. Este gen codifica una cinasa que en condiciones normales fosforila p53 en respuesta a la radiación ionizante, provocando su acumulación y la activación. Las mutaciones de pérdida de función de *CHEK2* resultan en la ausencia de activación de p53, lo que desemboca en LFS a través de la vía de p53.

*TP53* es médicamente importante al menos en dos sentidos. En primer lugar, la presencia de mutaciones de *TP53* en tumores, especialmente en los de mama y colon, a menudo es indicio de un cáncer más agresivo con perspectivas de supervivencia relativamente malas. Así, se trata de un indicador pronóstico útil. En segundo lugar, en última instancia *TP53* podría ser importante en la prevención de tumores. Experimentos de laboratorio ponen de manifiesto que la inserción de un gen *TP53* normal en células tumorales puede inducir la regresión tumoral al hacer que las células cancerosas anormales experimenten apoptosis. Esto ha conducido a la elaboración de protocolos de terapia génica (v. cap. 13) en los cuales se insertan copias normales de *TP53* en los tumores en un intento por eliminar células cancerosas.

**En la mayoría de los tumores se observan mutaciones somáticas del gen *TP53*. Este gen codifica una proteína que puede inducir la parada del ciclo celular o apoptosis en respuesta al DNA dañado. Las mutaciones hereditarias de *TP53* pueden causar síndrome de Li-Fraumeni.**

### Gen de la poliposis adenomatosa familiar, *APC*

El cáncer de colon afecta aproximadamente a 1 de cada 20 norteamericanos y, como la mayoría de los cánceres habituales, las personas con antecedentes familiares positivos tienen más probabilidades de padecerlo. El riesgo de desarrollar cáncer de colon es aproximadamente el doble si se tiene un familiar de primer grado afectado. Además, una pequeña proporción de los casos de cáncer de colon se heredan como síndromes autosómicos dominantes. A continuación se describen los dos más importantes de ellos.

La poliposis adenomatosa familiar (FAP, del inglés *familial adenomatous polyposis*), también denominada poliposis cólica adenomatosa (APC, del inglés *adenomatous polyposis coli*), se caracteriza por la aparición de grandes cantidades de adenomas, o pólipos, del colon en la segunda o la tercera década de vida. En estos momentos se sabe que los adenomas colónicos constituyen los precursores inmediatos del cáncer colorrectal. Por tanto, los múltiples adenomas del paciente con FAP suponen un grave riesgo de cáncer precoz. Dado que la detección y eliminación tempranas de los pólipos adenomatosos pueden reducir de manera significativa la aparición de cáncer, es importante comprender el gen causativo y su papel en el desarrollo de los pólipos (comentario clínico 11-1).

El gen responsable de la FAP se localizó en el brazo largo del cromosoma 5 mediante análisis de ligamiento en familias. El descubrimiento de pequeñas delecciones superpuestas en dos pacientes no emparentados ofreció la clave para aislar el gen causante de la enfermedad, llamado *APC*. De los genes situados en la región de 110kb que se encontraba suprimida en ambos pacientes, uno mostraba mutaciones aparentes en otros pacientes. Esta mutación estaba presente en un paciente, pero no en sus progenitores no afectados, lo que confirmó la identificación del gen *APC*.

Como *RB1* y *TP53*, *APC* es un gen supresor de tumor y para que se inicie la progresión tumoral ambas copias de *APC* deben estar inactivadas en una célula. Las personas que heredan una mutación de *APC* suelen experimentar mutaciones somáticas de pérdida de función en centenares de células epiteliales colónicas, lo que origina múltiples adenomas. En algunos casos, la pérdida de función de *APC* se debe a la hipermetilación de la región activadora de *APC*, que produce una transcripción reducida (v. cap. 5). (Se ha observado hipermetilación en la inactivación de varios genes supresores de tumor y reparadores del DNA, entre los que se incluyen los asociados al retinoblastoma [*RB1*], el cáncer de mama [*BRCA1*], el cáncer colorrectal no polipósico hereditario [*MLH1*], el melanoma maligno [*CDKN2A*] y la enfermedad de Von Hippel-Lindau [*VHL*]).

La identificación del gen *APC* ha sido importante para el diagnóstico y el tratamiento del cáncer de colon en las familias con FAP (v. comentario clínico 11-1). Además, y quizá más importante, se observan mutaciones de *APC* en el 85% de la totalidad de los casos esporádicos no hereditarios de cáncer de colon. Las mutaciones somáticas de *APC* (esto es, las que inhabilitan ambas copias del gen una célula colónica) se encuentran entre las primeras alteraciones que originan cáncer de colon. Pero las mutaciones de *APC* no bastan para completar la progresión a enfermedad metastásica. Como se muestra en la figura 11-8, es posible que otros genes estén también alterados. Por ejemplo, aproximadamente en el 50% de los tumores de colon se observan mutaciones de ganancia de función en el gen *KRAS*. Este gen codifica una molécula de transducción de señal y una mutación de ganancia de función aumenta la señalización y, por tanto, la proliferación celular. Además, en más del 50% de los tumores de colon se observan mutaciones de pérdida de función en el gen *TP53*, que normalmente aparecen en una fase relativamente tardía de la vía hacia el cáncer. En general, p53 se activaría en respuesta a las mutaciones como las de *APC* y *KRAS*, permitiendo la reparación del DNA o la apoptosis. Las células que carecen de actividad de p53 tienen vía libre para seguir avanzando por el



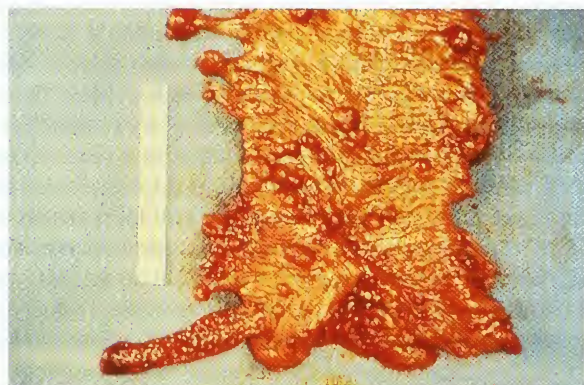


## COMENTARIO CLÍNICO 11-1

### El gen APC y el cáncer colorrectal

Se diagnosticará cáncer colorrectal a 1 de cada 20 norteamericanos. En la actualidad, la tasa de mortalidad de este cáncer es de una tercera parte. Se sabe que factores genéticos y ambientales, como la grasa y la fibra alimentarias, influyen en la probabilidad de aparición del cáncer colorrectal.

Tal como se indica en el texto, la poliposis adenomatosa familiar (FAP), también denominada poliposis cólica adenomatosa (APC), es un subtipo autosómico dominante del cáncer de colon que se caracteriza por un gran número de pólipos adenomatosos. Normalmente, estos pólipos aparecen durante la segunda década de la vida y alcanzan una cifra del orden de cientos o más (poliposis se define como la presencia de > 100 pólipos). La penetrancia de la FAP es de casi el 100%. En los miembros de la familia afectados de FAP se identifican invariablemente mutaciones de la línea germinal del gen *APC* y alrededor de una tercera parte de los casos son el resultado de nuevas mutaciones de *APC*. Se han observado más de 700 mutaciones diferentes del gen *APC*, la mayoría de las cuales son mutaciones finalizadoras o del marco de lectura. Dado que estas mutaciones dan lugar a un producto proteínico truncado, puede utilizarse una prueba de truncación proteínica para determinar si la persona en riesgo ha heredado una mutación de *APC*. (Como se dice en el cap. 3, esta prueba consiste en la generación *in vitro* y el análisis del producto proteínico del gen de interés.) En la actualidad es más frecuente emplear pruebas basadas en el DNA, incluyendo la secuenciación directa, para identificar las mutaciones de *APC*. Estas pruebas diagnósticas, que identifican mutaciones aproximadamente en el 80% de los casos de FAP, son importantes para los miembros de la familia, porque un resultado positivo les avisa de la necesidad de realizar una vigilancia frecuente y a una posible colectomía.



Parte de un colon extraído de un paciente con poliposis adenomatosa familiar (FAP), en el que se observa el gran número de pólipos adenomatosos que cubren el colon. Cada una de estas neoplasias benignas puede convertirse en un tumor maligno.

La FAP es relativamente infrecuente, ya que sólo afecta a 1 de cada 10.000 o 20.000 personas y representa menos del 1% de la totalidad de los casos de cáncer de colon. La significación más amplia del gen *APC* deriva del hecho de que se observan mutaciones somáticas de este gen aproximadamente en el 85% de todos los cánceres de colon. Además, normalmente las mutaciones de *APC* se producen en las primeras etapas del desarrollo de los cánceres colorrectales. Un mejor conocimiento del producto génico de *APC*, así como de su interacción con otras proteínas y con los factores ambientales como la alimentación, puede arrojar importantes indicios para la prevención y el tratamiento del cáncer de colon común. En este sentido, el mapeo y la clonación de un gen responsable de un síndrome canceroso relativamente raro puede tener amplias implicaciones clínicas.

Normalmente, el tratamiento del cáncer colorrectal consiste en resección quirúrgica y quimioterapia. No obstante, dado que el carcinoma colorrectal suele ir precedido de la aparición de pólipos benignos, es uno de los cánceres más prevenibles. El National Polyp Study Workgroup estima que la eliminación colonoscópica de los pólipos podría reducir la incidencia nacional del cáncer de colon nada menos que en el 90%. La importancia de una intervención y un tratamiento tempranos pone de relieve aún más la necesidad de conocer los sucesos iniciales del cáncer colorrectal, como las mutaciones somáticas del gen *APC*.

Dado que en las personas que heredan una mutación de *APC* normalmente los pólipos suelen empezar a aparecer en la segunda década de vida, se recomienda una colonoscopia anual a partir de los 12 años de edad en estos individuos. Para los 70 años de edad se observan pólipos gastrointestinales altos en el 90% de los pacientes con FAP. Así, se recomienda una endoscopia del tubo digestivo superior cada uno o dos años a partir de los 20-25 años de edad. La FAP clásica provoca centenares o millares de pólipos, por lo que a menudo es necesaria una colectomía antes de la edad de 20 años. Hay indicios de que el uso de antiinflamatorios no esteroideos causa una cierta regresión de los pólipos. Las personas con FAP presentan un riesgo elevado de otros cánceres, incluyendo cáncer gástrico (<1% de riesgo durante toda la vida), adenocarcinoma duodenal (5-10% de riesgo durante toda la vida), hepatoblastoma (1% de riesgo) y cáncer tiroideo.

Las mutaciones del gen *APC* pueden producir también un síndrome relacionado denominado *poliposis adenomatosa familiar atenuada*. Este síndrome difiere de la FAP en que los pacientes presentan menos de 100 pólipos (normalmente, 10-20). La mayoría de las mutaciones que producen esta forma de FAP están situadas en las regiones 5' o 3' de *APC*.

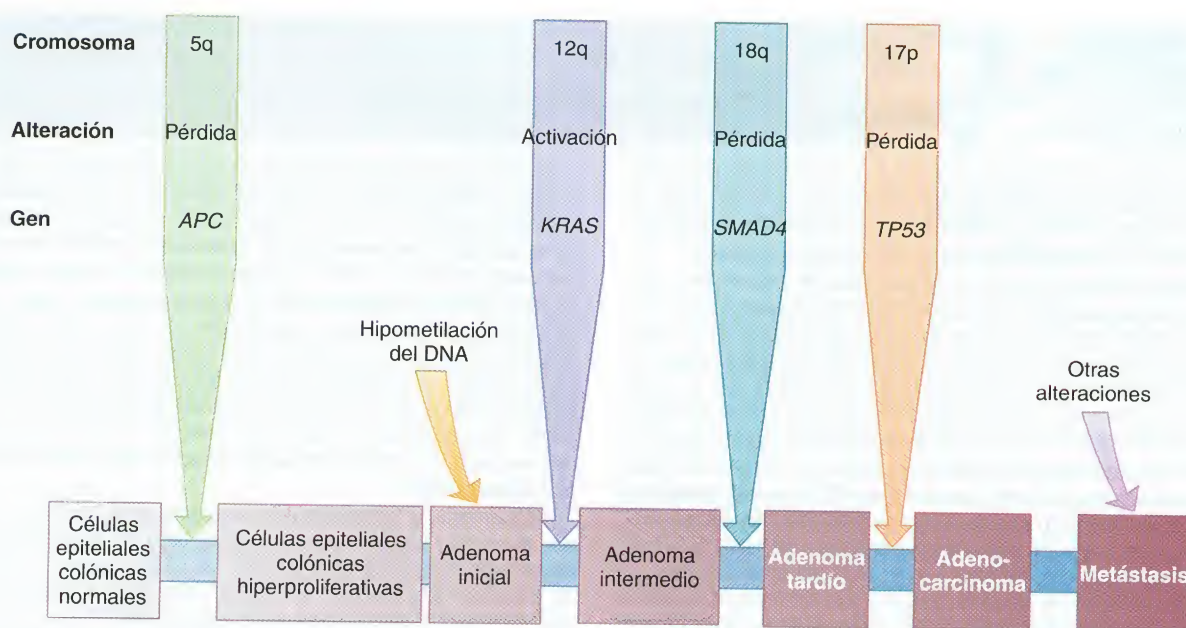
La FAP puede deberse también a mutaciones recesivas de *MUTYH*, un gen que codifica una proteína reparadora del DNA. Se calcula que estas mutaciones representan en torno al 30% de los casos de FAP atenuada y alrededor del 10-20% de los casos de FAP clásica en los que no se detecta una mutación de *APC*.

camino hacia el cáncer a pesar del DNA dañado. Hay otro gen supresor de tumor, *SMAD4*, que parece estar mutado en la vía del cáncer de colon. Así, son necesarias al menos siete mutaciones para producir cáncer de colon (dos en cada uno de los tres genes supresores de tumor y una mutación de ganancia de función dominante en *KRAS* u otro gen de transducción de señal).

Estudios extensos han revelado al menos tres maneras por las que la proteína APC actúa como gen supresor de tumor. Quizá la más importante sea su participación en la fosforilación y la degradación de la catenina  $\beta$ , una molécula clave en la vía de trans-

ducción de señal Wnt. Entre otras cosas, esta vía está implicada en la activación del factor de transcripción MYC. Al reducir las concentraciones de catenina  $\beta$ , APC atenúa las señales que conducen a la proliferación celular. La exploración de carcinomas de colon que no contienen mutaciones del gen *APC* reveló que algunos de ellos muestran mutaciones de ganancia de función en el gen de la catenina  $\beta$ , lo que confirma el posible papel etiológico de este gen en el cáncer de colon. Se cree que las mutaciones de *APC* afectan además a las propiedades de adherencia intercelular y de célula a matriz (esto es importante porque la alteración del



**FIGURA 11-8**

La vía del cáncer de colon. La pérdida del gen *APC* transforma el tejido epitelial normal que reviste el intestino en tejido hiperproliferativo. La hipometilación del DNA (que puede causar inestabilidad genómica y regular al alza los protooncogenes), la activación del protooncogén *KRAS* y la pérdida del gen *SMAD4* están implicados en la progresión a adenoma benigno. La pérdida del gen *TP53* y otras alteraciones intervienen en la progresión a carcinoma maligno y metástasis. Obsérvese que estas alteraciones están presentes en frecuencias variables en las células del tumor de colon.

(Modificado de Vogelstein B, Kinzler KW. *The multistep nature of cancer*. Trends Genet. 1993;9:138-41.)

control de la adherencia celular permite a las células invadir otros tejidos y metastatizar en otros lugares). De nuevo, esta actividad está mediada por la catenina  $\beta$ , que interactúa con una molécula de la superficie celular (cadherina E), cuya pérdida de función desemboca en propiedades de adherencia celular anormales. Por último, APC se expresa en los microtúbulos que separan los cromosomas durante la meiosis (v. cap. 2). Las alteraciones de APC causan una actividad alterada de los microtúbulos, de modo que durante la mitosis se producen aneuploidías y roturas cromosómicas. Así, las mutaciones de APC también favorecen el cáncer al aumentar la inestabilidad genómica.

**El gen de la poliposis cólica adenomatosa (*APC*), que causa una predisposición llamativa al cáncer de colon, se identificó a partir de mutaciones en pacientes. *APC* también está implicado en la gran mayoría de los casos esporádicos de cáncer de colon y, de hecho, se trata de una de las primeras alteraciones que llevan a la aparición de este tipo de tumores. Se ha demostrado que este gen supresor de tumor funciona como regulador principal de la vía de transducción de señal Wnt a través de su interacción con la catenina  $\beta$ . Asimismo, está implicado en el control de la adherencia celular y en el mantenimiento de la estabilidad cromosómica durante la mitosis.**

#### Genes del cáncer de colon no polipósico hereditario

El cáncer de colon hereditario no polipósico (HNPCC, del inglés *hereditary nonpolyposis colon cancer*, o síndrome de Lynch), una segunda forma de cáncer de colon hereditario, representa aproximadamente entre el 1 y el 5% de todos los casos de cáncer colorrectal. Como la FAP, el HNPCC es un síndrome canceroso

autosómico dominante de alta penetrancia con un riesgo de cáncer colorrectal durante toda la vida de entre el 70 y el 90% en los heterocigotos. Además, el riesgo de cáncer de endometrio en las mujeres con HNPCC es de aproximadamente el 50%, y el riesgo de cáncer de ovario se sitúa entre el 5 y el 10%. En un porcentaje inferior de portadores de la mutación se observan cánceres del intestino delgado, el estómago, el cerebro, el páncreas, la pelvis renal y el uréter. A diferencia de la FAP, los pacientes con HNPCC no tienen poliposis; normalmente presentan un número de pólipos relativamente pequeño. Además, en los pacientes con HNPCC es más probable que los pólipos aparezcan en el colon proximal, mientras que en los pacientes con FAP es más probable que se concentren en el colon distal.

En torno al 40-60% de los casos de HNPCC están causados por mutaciones de un gen denominado *MSH2*, y otro 25-30% de los casos se deben a mutaciones del gen *MLH1*. Las mutaciones de otros dos genes, *PMS2* y *MSH6*, están en el origen de un pequeño porcentaje de los otros casos. Se sabe que cada uno de estos genes desempeña un papel importante en la reparación de los emparejamientos erróneos del DNA (en realidad, un indicio fundamental para su identificación fue la existencia de genes reparadores del DNA muy similares en la levadura y las bacterias). La inactivación de los dos alelos de cualquiera de estos genes aumenta la tasa de mutación genómica de las células afectadas nada menos que multiplicándola por 1.000. Esta elevada tasa de mutación resulta en la alteración de varios genes reguladores celulares y esto conduce a una mayor incidencia del cáncer. Un rasgo característico de los tumores de los pacientes con HNPCC es el elevado grado de inestabilidad de los loci microsatélites (v. cap. 3), lo que genera numerosos alelos microsatélites nuevos. Esta inestabilidad de los microsatélites también está presente en el 15% aproximadamente de



los carcinomas colorrectales esporádicos, pero en los genes del HNPCC sólo parece haber mutaciones somáticas de pérdida de función en contadas ocasiones. En cambio, la alteración más frecuente observada en los tumores esporádicos es la hipermetilación del gen *MLH1*, que causa su inactivación.

Una comparación de la FAP y el HNPCC revela diferencias interesantes en el modo en que cada síndrome provoca cáncer de colon. En la FAP, una mutación hereditaria de *APC* provoca centenares de pólipos, cada uno de los cuales tiene una probabilidad relativamente baja de producir todas las otras alteraciones genéticas necesarias para la progresión a cáncer metastásico. Pero, al haber un número elevado de pólipos, la probabilidad de que al menos uno de ellos produzca un tumor cancerígeno antes de los 45 años de edad aproximadamente es elevada (casi del 100%). En el HNPCC, el número de pólipos es mucho menor (de ahí el término *no polipósico*), pero, debido a la ausencia relativa de reparación del DNA, cada pólipo tiene una alta probabilidad de experimentar las múltiples alteraciones necesarias para el desarrollo de un tumor. En consecuencia, la edad media de inicio del cáncer de colon en el HNPCC es similar a la de la FAP.

**El cáncer de colon hereditario sin poliposis (HNPCC) es una forma hereditaria de cáncer colorrectal que está causada por mutaciones de cualquiera de los seis genes implicados en la reparación de los emparejamientos erróneos del DNA. Representa un ejemplo de síndrome canceroso asociado a inestabilidad de los microsatélites.**

### Cáncer de mama hereditario

La prevalencia durante toda la vida del cáncer de mama en las mujeres es de uno por cada ocho; este riesgo se dobla si está afectada una familiar de primer grado. Se han identificado dos genes, *BRCA1* y *BRCA2*, como los principales contribuyentes al cáncer de mama hereditario. En este apartado se abordan tres interrogantes fundamentales acerca de estos genes: ¿qué porcentaje de los casos de cáncer de mama son consecuencia de mutaciones de *BRCA1* y *BRCA2*?; en quienes heredan una mutación, ¿cuál es el riesgo de desarrollar cáncer?; y ¿cómo contribuyen las mutaciones de estos genes a la susceptibilidad al cáncer?

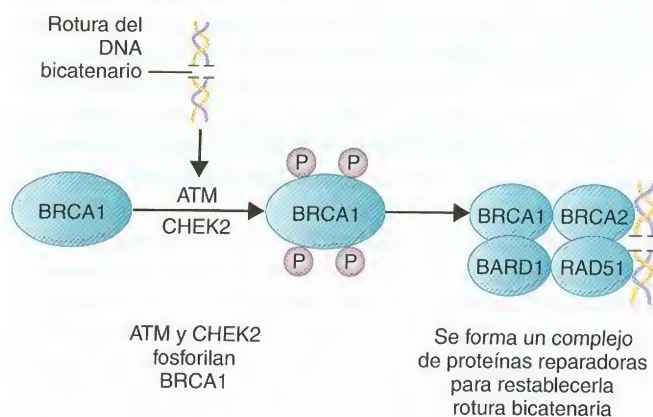
Estudios poblacionales ponen de manifiesto que sólo un pequeño porcentaje de la totalidad de los cánceres de mama —en torno al 1-3%— pueden atribuirse a mutaciones de *BRCA1* o *BRCA2*. En las mujeres con cáncer de mama que también tienen antecedentes familiares positivos de la enfermedad, el porcentaje con mutaciones hereditarias de cada uno de estos genes aumenta hasta aproximadamente el 20%. En las mujeres afectadas con antecedentes familiares positivos de cáncer de mama y ovárico, el 60-80% han heredado una mutación de *BRCA1* o *BRCA2*. Además, las mutaciones hereditarias de estos genes son más frecuentes en las mujeres con cáncer de mama de inicio temprano y en quienes sufren cáncer de mama bilateral.

Las mujeres que heredan una mutación de *BRCA1* presentan un riesgo de entre el 50 y el 80% de desarrollar cáncer de mama durante toda la vida; el riesgo durante toda la vida de quienes heredan una mutación de *BRCA2* es ligeramente inferior, de una media de alrededor del 50%. Las mutaciones de *BRCA1* también incrementan el riesgo de cáncer ovárico en las mujeres (riesgo durante toda la vida del 20-50%) y confieren un riesgo moderadamente superior de cáncer de próstata y de colon. Las

mutaciones de *BRCA2* confieren un riesgo elevado de cáncer ovárico (prevalencia durante toda la vida del 10-20%). El riesgo de cáncer ovárico durante toda la vida de la población de sexo femenino general se sitúa en torno a 1/70. Aproximadamente el 6% de los varones que heredan una mutación de *BRCA2* desarrollan cáncer de mama, lo que representa un riesgo 70 veces mayor que el de la población general de sexo masculino (en el cap. 12 se hallará una descripción más extensa de los factores de riesgo del cáncer de mama).

*BRCA1* y *BRCA2* fueron identificados mediante análisis de ligamiento en familias, seguido de clonación posicional. La mayoría de las mutaciones de *BRCA1* y *BRCA2* resultan en productos proteínicos truncados y en la consiguiente pérdida de función. En cuanto a los genes *RB1* y *APC*, las personas afectadas heredan una copia de una mutación de *BRCA1* o *BRCA2* y luego experimentan la pérdida somática del alelo normal restante en una o varias células (siguiendo el modelo de los dos impactos de los genes supresores de tumor). A diferencia de *RB1* y *APC*, las mutaciones somáticas que afectan a estos genes rara vez están presentes en los tumores de mama esporádicos (no hereditarios). El gran tamaño de estos genes, junto con la importante heterogeneidad alélica, dificulta el diagnóstico genético (v. cap. 13), que se basa principalmente en la secuenciación del DNA de las regiones codificantes y reguladoras de ambos genes.

Aunque *BRCA1* y *BRCA2* no presentan una similitud de secuencias de DNA significativa, ambos participan en el proceso de reparación del DNA. El producto proteínico de *BRCA1* es fosforilado (y, por tanto, activado) por las cinasas ATM y CHEK2 en respuesta a los daños del DNA (fig. 11-9). El producto proteínico de *BRCA1* se une al producto de *BRCA2*, que a su vez se une a RAD51, una proteína involucrada en la reparación de las roturas de DNA bicatenario (como con los genes *HNPCC*, la levadura y las bacterias tienen genes reparadores del DNA similares a RAD51). Así, *BRCA1* y *BRCA2* participan en una importante vía de reparación del DNA y su inactivación desemboca en una reparación incorrecta del DNA y en inestabilidad genómica. Además de sus papeles en la vía de RAD51, *BRCA1* y *BRCA2* ayudan a inhibir la formación de tumores a través de sus interacciones con proteínas descritas anteriormente como p53, pRb y Myc.



**FIGURA 11-9**

Papeles de *BRCA1* y *BRCA2* en la reparación del DNA. *BRCA1* se fosforila mediante ATM y CHEK2 en respuesta a las roturas de DNA bicatenario (producidas, p. ej., por radiación ionizante). *BRCA1* se une a *BRCA2*, que interactúa con RAD51 para formar un complejo que participa en la reparación del DNA.



Dado que todos los genes ilustrados en la figura 11-9 intervienen en una vía de reparación del DNA, cabría esperar que las mutaciones de genes distintos de *BRCA1* o *BRCA2* pudieran causar defectos de reparación del DNA y posiblemente cáncer. Así es. Como se ha comentado previamente, las mutaciones de *CHEK2* pueden provocar LFS. Las mutaciones del gen *ATM* pueden causar ataxia telangiectasia (v. cap. 3), una enfermedad autosómica recesiva que cursa con inestabilidad genómica extensa, ataxia cerebelosa, vasos dilatados en los ojos y la piel (telangiectasia) y cánceres de origen principalmente linfático. Otro síndrome de inestabilidad cromosómica autosómico recesivo, la anemia de Fanconi, puede tener su origen en la herencia de dos copias de una mutación de *BRCA2*.

Aunque las mutaciones de *BRCA1* y *BRCA2* son las causas conocidas más frecuentes de cáncer de mama familiar, esta enfermedad también puede tener su origen en mutaciones hereditarias de otros genes supresores de tumor (p. ej., los genes *CHEK2* y *TP53* antes descritos). Las mutaciones de la línea germinal de un gen supresor de tumor denominado *PTEN* son responsables de la enfermedad de Cowden, que se caracteriza por múltiples tumores benignos y una mayor susceptibilidad al cáncer de mama. El riesgo de cáncer de mama de los portadores heterocigóticos de mutaciones del gen *ATM* es aproximadamente el doble que el de la población general.

Se estima que los principales genes del cáncer de mama, como *BRCA1*, *BRCA2*, *PTEN* y *CHEK2*, representan menos del 25% de la predisposición hereditaria total al cáncer de mama. Es probable que existan otros genes causantes de cáncer de mama, pero se cree que sus efectos individuales en el riesgo de cáncer son relativamente pequeños. Estudios de asociación genómica a gran escala (v. cap. 8) han identificado múltiples variantes genéticas hereditarias adicionales que incrementan ligeramente el riesgo de cáncer de mama. Por ejemplo, una variante del gen que codifica el receptor del factor de crecimiento fibroblástico 2 (*FGFR2*) aumenta el riesgo de cáncer de mama en un 25% aproximadamente.

La mayoría de los estudios indican que la evolución clínica del cáncer de mama en los pacientes con mutaciones de *BRCA1* o *BRCA2* no es sustancialmente distinta de las de otros pacientes con cáncer de mama. No obstante, el riesgo muy superior de cáncer ovárico (que tiene una tasa de mortalidad elevada y es difícil de detectar pronto) ha llevado a realizar la recomendación de que las mujeres que no quieran tener más hijos se sometan a una ovariectomía profiláctica. Esto reduce el riesgo de cáncer ovárico en torno al 90% y el riesgo de cáncer de mama en torno al 50%. La mastectomía profiláctica bilateral, una opción escogida por algunos portadores de mutaciones de *BRCA1* y *BRCA2*, reduce el riesgo de cáncer de mama en un 90% aproximadamente.

**Las mutaciones de *BRCA1* y *BRCA2* son responsables de una proporción significativa de los casos de cáncer de mama hereditarios, especialmente de los de inicio temprano. Normalmente, estas mutaciones resultan en un producto proteínico truncado y en pérdida de función. Los productos proteínicos de estos genes desempeñan papeles importantes en la reparación del DNA.**

### Melanoma familiar

En gran parte debido a la mayor exposición a radiación ultravioleta, la incidencia del melanoma se ha multiplicado por 20 en Es-

tados Unidos en los últimos 70 años. En la actualidad constituye uno de los cánceres más frecuentes, con 54.000 casos nuevos al año. El riesgo de desarrollar melanoma se multiplica por dos cuando se tiene afectado un familiar de primer grado. El riesgo aumenta aún más, multiplicándose por 6,5 aproximadamente, cuando el familiar de primer grado padece la enfermedad antes de los 50 años de edad. Se estima que alrededor del 5-10% de los casos de melanoma son formas familiares hereditarias.

Los análisis de ligamiento en familias, los estudios de pérdida de heterocigosidad en las células tumorales del melanoma y la clonación posicional llevaron a la identificación del gen *CDKN2A* como causa del melanoma familiar. Se calcula que las mutaciones de este gen están implicadas en el 10-40% de los casos de melanoma familiar. *CDKN2A* codifica dos proteínas diferentes, ambas componentes importantes del ciclo celular. La primera proteína, p16, es un inhibidor de la cinasa dependiente de la ciclina que interactúa negativamente con una cinasa dependiente de la ciclina que fosforila y regula a la baja la proteína pRb (v. fig. 11-5). Dado que pRb actúa como freno en el ciclo celular, su disminución por la CDK4 favorece la progresión por el ciclo celular y puede provocar proliferación celular. Al regular negativamente la CDK4, p16 actúa como un freno en el ciclo celular. Cuando la actividad de p16 se pierde debido a mutaciones de pérdida de función de *CDKN2A*, la actividad de CDK4 aumenta y puede producirse una proliferación celular. Esto puede conducir a melanomas. La segunda proteína codificada por *CDKN2A*, p14, se une a MDM2 y la inhibe. Tal como se muestra en la figura 11-5, la proteína MDM2 se une a p53 y la degrada. Así, al inhibir MDM2, p14 aumenta la expresión de p53. Como se ha dicho antes, la expresión de p53 es necesaria para detener el ciclo celular y reparar el DNA en respuesta al daño celular y puede hacer que las células dañadas experimenten apoptosis. Una pérdida de la actividad de p14 provoca a una pérdida de actividad de p53, y esto también puede producir melanomas.

Las mutaciones hereditarias del gen que codifica CDK4 también pueden causar melanoma familiar. Estas mutaciones de ganancia de función convierten la cinasa dependiente de la ciclina, que pasa de protooncogén a oncogén activado. La CDK4 activada regula a la baja pRb, lo que de nuevo resulta en la ausencia de control del ciclo celular y en formación de tumores. El melanoma es un ejemplo de cómo el mismo tipo de tumor puede tener su origen en la activación de un protooncogén (*CDK4*) o en la pérdida de un gen supresor de tumor (*CDKN2A*).

*CDKN2A* desempeña un papel no sólo en el melanoma familiar, sino también en la mayoría de los melanomas esporádicos, en los cuales las mutaciones somáticas de pérdida de función de este gen pueden provocar la inactivación de la proteína inhibidora tumoral p16. En torno al 50% de los melanomas esporádicos contienen delecciones somáticas de *CDKN2A* y en otro 9% de los tumores se observan mutaciones puntuales de pérdida de función. La hipermetilación de la región activadora, que regula a la baja el gen, está presente entre una y tres cuartas partes de la totalidad de los melanomas. Como cabría esperar, en los melanomas esporádicos también se observan mutaciones somáticas de otros genes. Alrededor del 9% de estos melanomas tienen mutaciones somáticas de *TP53* y alrededor del 6% tienen mutaciones somáticas de *RB1* (las personas que heredan una mutación de *RB1* también presentan un mayor riesgo de melanoma). Aproximadamente dos terceras partes de estos tumores contienen



mutaciones somáticas de ganancia de función de *BRAF*, un gen que codifica una cinasa implicada en la vía de transducción de señal RAS. Además, uno de los genes *RAS*, *NRAS*, está mutado en el 15-30% de los melanomas esporádicos.

**El melanoma familiar puede estar causado por mutaciones de pérdida de función del gen supresor de tumor *CDKN2A* o por mutaciones de ganancia de función del protooncogén *CDK4*. Ambas mutaciones provocan la pérdida del control del ciclo celular a través de las vías de pRb y p53. En la mayoría de los melanomas esporádicos se observan mutaciones de *CDKN2A* y *BRAF*.**

### Protooncogén *RET* y la neoplasia endocrina múltiple

El protooncogén *RET*, identificado inicialmente con un ensayo de transfección (reordenado durante la transfección; v. texto anterior), codifica un receptor tirosincinasa que incluye un dominio de receptor extracelular, un dominio transmembranario y un dominio de tirosincinasa intracelular. *RET* está implicado en la migración de las células de la cresta neural embrionarias (v. cap. 10) y normalmente se activa con un complejo de factor neurotrófico derivado de líneas celulares gliales (GDNF) y un correceptor denominado GFR $\alpha$ . La proteína *RET* interactúa con varias vías de transducción de señal, entre las que se incluye la conocida vía RAS.

Las mutaciones de pérdida de función hereditarias de *RET* pueden producir enfermedad de Hirschsprung (falta de células nerviosas entéricas, que provoca estreñimiento crónico y distensión intestinal). Las mutaciones de ganancia de función del mismo gen resultan en una actividad excesiva de la tirosincinasa y un aumento de la transducción de señal, que en última instancia desembocan en proliferación de señal y, según el tipo y la situación de la mutación, cualquiera de las tres formas de neoplasia endocrina múltiple de tipo 2 (MEN2, del inglés *multiple endocrine neoplasia*) autosómica dominante: a) la MEN2A, que representa el 80% de los casos de MEN2, se caracteriza por carcinomas medulares de tiroides (MTC, del inglés *medullary thyroid carcinoma*) en casi el 100% de los pacientes, hiperplasia paratiroidea en el 30% de los pacientes y feocromocitoma (un tumor suprarrenal) en el 50% de los pacientes; más del 98% de los casos de MEN2A están causados por mutaciones de sentido erróneo que afectan a los residuos de cisteína en el dominio extracelular *RET*; b) la MEN2B es similar a la MEN2A pero no cursa con hiperplasia paratiroidea e incluye múltiples neuroomas de la mucosa y una apariencia marfanoide; casi todas las alteraciones de la MEN2B son mutaciones de sentido erróneo que afectan al dominio de la tirosincinasa *RET*; la MEN2B representa en torno al 5% de los casos de MEN2 y es la forma más agresiva de esta enfermedad, y c) un síndrome que consiste sólo en MTC familiar puede tener su origen en mutaciones de los dominios tanto extracelular como de la tirosincinasa de *RET*.

*RET* sólo es uno de los pocos protooncogenes en los cuales las mutaciones pueden provocar síndromes cancerosos hereditarios (en la tabla 11-3 se hallarán otros ejemplos)\*. La identificación

de las mutaciones responsables de cada uno de estos síndromes cancerosos hereditarios ha permitido determinar el diagnóstico con exactitud y presteza. Se aconseja a los pacientes con MTC aparentemente esporádico que se sometan a pruebas genéticas para detectar mutaciones de *RET*, porque entre el 1 y el 7% de ellos presentan mutaciones de la línea germinal de *RET* y, por tanto, sufren MTC familiar y no esporádico. Se recomienda una tiroidectomía profiláctica antes de los 6 años de edad en los niños que heredan una mutación causante de la enfermedad (la tiroidectomía antes de los 3 años de edad puede estar indicada para los tumores más agresivos de la MEN2B).

Las alteraciones somáticas de *RET* pueden producir carcinomas papilares de tiroides, el tipo más frecuente de tumor tiroideo. La prevalencia de este tumor ha aumentado de manera sustancial en las personas que se vieron expuestas a las fugas radiactivas del accidente del reactor nuclear de Chernobyl (v. cap. 3). El 60% de los carcinomas papilares de tiroides de estas personas contenían alteraciones somáticas de *RET*.

El gen *RET* constituye un ejemplo de heterogeneidad alélica extraordinaria. Las mutaciones de pérdida de función de este gen producen defectos del desarrollo embrionario del intestino, y las mutaciones de ganancia de función resultan en una mayor transducción de señal y en diversas formas de neoplasia endocrina. Este ejemplo ilustra la conexión fundamental entre el desarrollo normal y el cáncer: ambos implican una regulación genética perfectamente adaptada del crecimiento y la diferenciación celular.

**Las mutaciones de pérdida de función del protooncogén *RET* producen enfermedad de Hirschsprung, un trastorno del desarrollo embrionario. Las mutaciones de ganancia de función del mismo gen pueden causar cualquiera de tres tipos diferentes de neoplasia endocrina múltiple hereditaria. Las alteraciones somáticas de *RET* pueden producir carcinoma papilar de tiroides no hereditario.**

Se han identificado numerosos genes adicionales responsables de diversos síndromes cancerosos. Entre ellos se incluyen, por ejemplo, los genes que causan neurofibromatosis de tipo 2, síndrome de Von Hippel-Lindau y síndrome de Beckwith-Wiedemann (v. tabla 11-1). Con la generación actual de recursos genómicos, incluyendo la secuencia completa del DNA humano, es lógico esperar la identificación de más genes de este tipo.

### ¿ES LA HERENCIA GENÉTICA IMPORTANTE EN LOS CÁNCERES COMUNES?

El término «cánceres comunes» se emplea con frecuencia para designar los cánceres, como los carcinomas de mama, colon o próstata, que no suelen formar parte de un síndrome canceroso hereditario (p. ej., el síndrome de Li-Fraumeni o la poliposis adenomatosa familiar). Recuérdese que las mutaciones de la línea germinal de genes como *BRCA1* o *APC*, aunque muy importantes para nuestro conocimiento de la base de la carcinogénesis, son responsables de sólo una pequeña proporción de los casos de cáncer de mama o de colon. Sin embargo, estos cánceres se agrupan en familias. Normalmente, la presencia de un familiar de primer grado afectado multiplica el riesgo de desarrollar un cáncer común por dos o más. Es probable que

\*Otra forma hereditaria de neoplasia endocrina múltiple, la MEN1, se caracteriza por tumores de las glándulas paratiroides, la hipófisis anterior y el páncreas. La MEN1 está causada por mutaciones de la línea germinal de un gen que codifica el tumor de la menina.



otros genes, además de factores no genéticos que son comunes en las familias, contribuyan a este mayor riesgo familiar (en el cap. 12 se hallará una descripción más extensa de estos factores genéticos y no genéticos de los cánceres comunes).

Es probable que existan numerosos alelos predisponentes al cáncer, cada uno de ellos con un efecto relativamente pequeño en el riesgo total de cáncer (se dio el ejemplo de un alelo del gen *FGFR2* en el cáncer de mama). ¿Cómo identificaremos estos alelos de riesgo relativamente menores en la población? Una manera quizá podría ser la utilización de nuevos métodos de mapeo génico que identificasen los genes implicados en

las vías celulares del cáncer. Cada uno de ellos se convierte en un gen candidato que podría conferir una predisposición al cáncer. El uso de modelos animales, además de aumentar la aplicación de los estudios de asociación genómica, seguirá sacando a la luz nuevos alelos predisponentes al cáncer. La prueba más crítica será determinar si hay mutaciones funcionales en un presunto gen causante de cáncer en los pacientes con cáncer. Cabe esperar que la identificación de estas mutaciones, y la caracterización de los genes en las que se producen, crearán nuevos instrumentos diagnósticos y terapéuticos que, en última instancia, reducirán la carga del cáncer.

### Preguntas de estudio

1. El locus *G6PD* está situado en el cromosoma X. Estudios de los alelos de *G6PD* de células tumorales provenientes de mujeres revelan que normalmente todas las células tumorales expresan el mismo alelo *G6PD*, aun cuando las mujeres sean heterocigóticas en el locus *G6PD*. ¿Qué nos dice este hallazgo del origen de las células tumorales?
2. Si suponemos que la tasa de mutaciones somáticas en el locus *RB1* es de tres mutaciones por millón de células y que hay una población de dos millones de retinoblastos por individuo, ¿cuál es la frecuencia esperada del retinoblastoma *esporádico* en la población?
- ¿Cuál es el número esperado de tumores por individuo en quienes *heredan* una copia mutada del gen *RB1*?
3. Compare y contraste los oncogenes y los genes supresores de tumor. ¿Cómo han afectado las características de estas clases de genes causantes de cáncer a nuestra capacidad de detectarlas?
4. Los miembros de las familias con el síndrome de Li-Fraumeni desarrollan casi siempre tumores para los 65-70 años de edad, pero los portadores de la mutación no desarrollan necesariamente el mismo tipo de tumor (p. ej., uno tiene cáncer de mama y otro, cáncer de colon). Explique por qué.

### Bibliografía recomendada

- Campeau PM, Foulkes WD, Tischkowitz MD. Hereditary breast cancer: New genetic developments, new therapeutic avenues. *Hum Genet.* 2008;124:31-42.
- Croce CM. Oncogenes and cancer. *N Engl J Med.* 2008;358:502-11.
- De la Chapelle A. Genetic predisposition to colorectal cancer. *Nat Rev Cancer.* 2004;4:769-80.
- Damber JE, Aus G. Prostate cancer. *Lancet.* 2008;371:1710-21.
- Deng Y, Chan SS, Chang S. Telomere dysfunction and tumour suppression: The senescence connection. *Nat Rev Cancer.* 2008;8:450-8.
- Desai TK, Barkel D. Syndromic colon cancer: Lynch syndrome and familial adenomatous polyposis. *Gastroenterol Clin North Am.* 2008;37:47-72.
- Esteller M. Epigenetics in cancer. *N Engl J Med.* 2008;358:1148-59.
- Finkel T, Serrano M, Blasco MA. The common biology of cancer and ageing. *Nature.* 2007;448:767-74.
- Foulkes WD. Inherited susceptibility to common cancers. *N Engl J Med.* 2008;359:2143-53.
- Galiatsatos P, Foulkes WD. Familial adenomatous polyposis. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:385-98.
- Knudson AG. Two genetic hits (more or less) to cancer. *Nat Rev Cancer.* 2001;1:157-62.
- Lakhani VT, You YN, Wells SA. The Multiple endocrine neoplasia syndromes. *Ann Rev Med.* 2007;58:253-65.
- Leiderman YI, Kiss S, Mukai S. Molecular genetics of *RB1*—the retinoblastoma gene. *Semin Ophthalmol.* 2007;22:247-54.
- Lu X. P53: A heavily dictated dictator of life and death. *Curr Opin Genet Dev.* 2005;15:27-33.
- Robson M, Offit K. Management of an inherited predisposition to breast cancer. *N Engl J Med.* 2007;357:154-62.
- Sekulic A, Haluska P Jr, Miller AJ, et al. Malignant melanoma in the 21st century: The emerging molecular landscape. *Mayo Clin Proc.* 2008;83:825-46.
- Van Dyke T. P53 and tumor suppression. *N Engl J Med.* 2007;356:79-81.
- Vogelstein B, Kinzler KW eds, *The Genetic Basis of Human Cancer.* 2.ª ed. Nueva York: McGraw-Hill; 2002.

### Recursos en Internet

Sitio de información del National Cancer Institute (información general sobre el cáncer y la genética del cáncer, así como enlaces a otros sitios web útiles) <http://cancer.gov/cancerinformation>



## Capítulo 12

# HERENCIA MULTIFACTORIAL Y ENFERMEDADES COMUNES

Los capítulos anteriores se han centrado en las enfermedades causadas principalmente por mutaciones monogénicas o por anomalías de un único cromosoma. Los grandes avances que han tenido en la identificación de las mutaciones específicas que causan estas enfermedades permiten una mejor estimación del riesgo y, en algunos casos, un tratamiento más eficaz. No obstante, estos trastornos sólo son una pequeña parte de la carga total de la enfermedad genética humana. Un componente mucho más importante es el que constituyen las malformaciones congénitas y las patologías adultas comunes como el cáncer, la enfermedad cardíaca y la diabetes. Aunque no son consecuencia de mutaciones monogénicas ni anomalías cromosómicas, estas enfermedades tienen componentes genéticos significativos. Son el resultado de una compleja interacción de múltiples factores genéticos y ambientales. Debido a la importancia de las enfermedades comunes en la atención sanitaria, es imprescindible comprender los modos en que los genes contribuyen a su causa.

### PRINCIPIOS DE LA HERENCIA MULTIFACTORIAL

#### Modelo básico

Los rasgos en los que se cree que la variación está causada por los efectos combinados de múltiples genes se denominan **poligénicos** («múltiples genes»). Cuando se considera que los factores ambientales también provocan variación en el rasgo, como suele ser el caso, se emplea el término **multifactorial**. Muchos rasgos cuantitativos (los que, como la presión arterial, se miden con una escala numérica continua) son multifactoriales. Dado que están causados por los efectos sumados de muchos factores genéticos y ambientales, estos rasgos tienden a mostrar una distribución normal, en forma de campana de Gauss, en las poblaciones.

Utilizaremos un ejemplo para ilustrar este concepto. Para empezar con el caso más sencillo, supongamos (de manera poco realista) que la altura está determinada por un gen con dos alelos, *A* y *a*. El alelo *A* tiende a conferir altura elevada y el alelo *a* tiende a conferir estatura baja. Si no hay dominancia en este locus, los tres genotipos posibles, *AA*, *Aa* y *aa*, producirán tres fenotipos: alto, intermedio y bajo. Supongamos que las frecuencias génicas de *A* y *a* son de 0,50 cada una. Si reunimos una población de individuos, observaremos la distribución de la altura que se da en la figura 12-1A.

Supongamos ahora, de manera un tanto más realista, que la altura está determinada por dos loci en lugar de uno. El segundo locus también tiene dos alelos, *B* (alto) y *b* (bajo), que

afectan a la altura exactamente de la misma manera que los alelos *A* y *a*. Ahora hay nueve genotipos posibles en nuestra población: *aabb*, *aaBb*, *aaBB*, *Aabb*, *AaBb*, *AaBB*, *AAbb*, *AABb* y *AABB*. Dado que un individuo podría tener cero, uno, dos, tres o cuatro alelos de «alto», tenemos cinco fenotipos distintos (v. fig. 12-1B). Aunque la distribución de la altura de nuestra población todavía no es normal, se acerca más a la distribución normal que en el caso de un único gen.

Amplíemos ahora el ejemplo para que muchos genes y factores ambientales influyan en la altura, cada uno de ellos con un efecto pequeño. Entonces hay muchos fenotipos posibles, con ligeras diferencias, y la distribución de la altura se aproxima a la curva en forma de campana que se da en la figura 12-1C.

Es necesario poner de relieve que los genes individuales subyacentes a un rasgo multifactorial como la altura siguen los principios mendelianos de la segregación y la transmisión independiente, como cualquier otro gen. La única diferencia es que actúan muchos para influir en el rasgo.

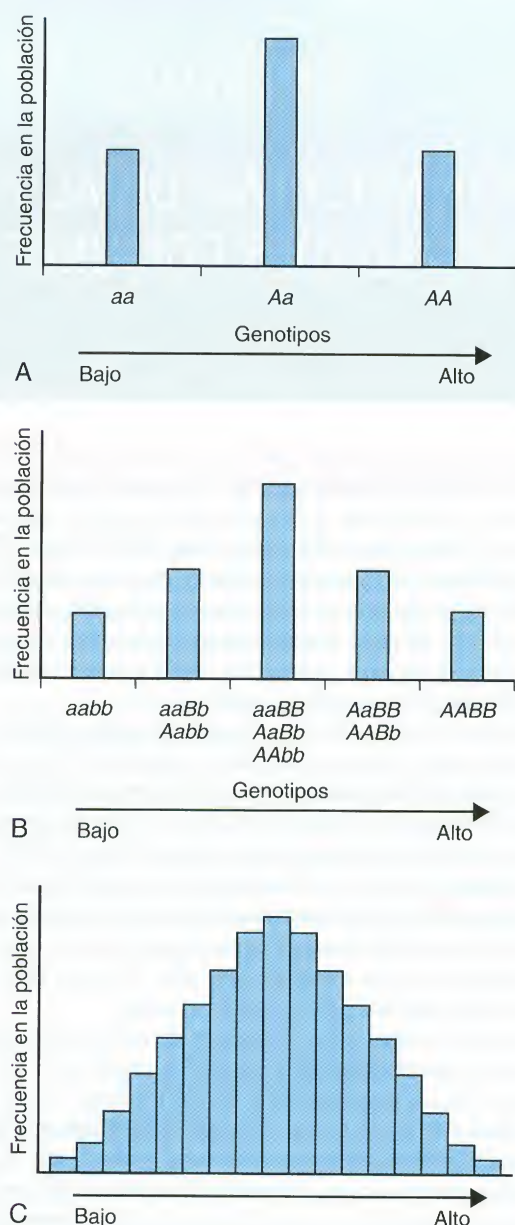
La presión arterial es otro ejemplo de rasgo multifactorial. Existe una correlación entre las presiones arteriales (sistólica y diastólica) de los progenitores y las de sus hijos y hay datos concluyentes de que esta correlación se debe en parte a los genes. Pero la presión arterial también está influida por factores ambientales, como la dieta y el estrés. Uno de los objetivos de la investigación genética es la identificación de los genes responsables de rasgos multifactoriales como la presión arterial y de las interacciones de estos genes con los factores ambientales.

Se cree que muchos rasgos están influidos por múltiples genes además de por factores ambientales. Se dice que estos rasgos son multifactoriales. Cuando pueden medirse con una escala continua, a menudo presentan una distribución normal.

#### Modelo del umbral

Varias enfermedades no siguen la distribución en forma de campana. En cambio, parecen estar presentes o ausentes en los individuos. Sin embargo, no siguen los patrones esperados de las enfermedades monogénicas. Una explicación que se emplea con frecuencia es que hay una **distribución de la susceptibilidad** subyacente a estas enfermedades en una población (fig. 12-2). Las personas que se encuentran en el extremo bajo de la distribución tienen pocas probabilidades de desarrollar la enfermedad en cuestión (esto es, tienen pocos alelos o factores ambientales que

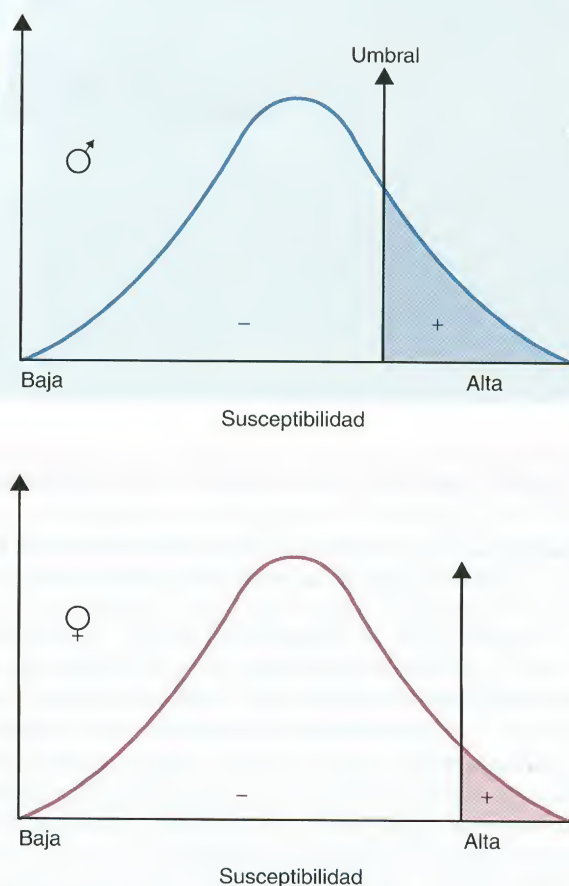


**FIGURA 12-1**

**A.** Distribución de la altura en una población, suponiendo que ésta está controlada por un único locus con los genotipos  $AA$ ,  $Aa$  y  $aa$ . **B.** Distribución de la altura, suponiendo que ésta está controlada por dos loci. Ahora hay cinco fenotipos diferentes en lugar de tres y la distribución empieza a parecerse más a la distribución normal. **C.** Distribución de la altura, suponiendo que múltiples factores, cada uno de ellos con un efecto pequeño, contribuyen al rasgo (modelo multifactorial).

causarían la enfermedad). Quienes se encuentran más cerca del extremo alto de la distribución presentan más genes y factores ambientales causantes de la enfermedad y tienen más probabilidades de desarrollarla. En cuanto a las enfermedades multifactoriales que están presentes o ausentes, se cree que es necesario superar un **umbral de susceptibilidad** para que se exprese la enfermedad. Por debajo del umbral, la persona parece normal; por encima, está afectada o afectada por la enfermedad.

Una enfermedad que se cree corresponde al modelo del umbral es la estenosis pilórica, un trastorno que se manifiesta poco después del nacimiento y está causado por el estrechamiento o la

**FIGURA 12-2**

Distribución de la susceptibilidad para una enfermedad multifactorial en una población. Para estar afectada por la enfermedad, una persona debe superar el umbral de la distribución de la susceptibilidad. Esta figura muestra dos umbrales: uno más bajo para los varones y otro más alto para las mujeres (como en la estenosis pilórica).

obstrucción del píloro, la región entre el estómago y el intestino. Provoca vómitos crónicos, estreñimiento, pérdida de peso y desequilibrio electrolítico, y a veces se resuelve de manera espontánea o puede corregirse con cirugía. La prevalencia de la estenosis pilórica en los individuos de raza blanca es de aproximadamente 3/1.000 nacidos vivos. Es mucho más frecuente en varones que en mujeres y afecta a 1/200 varones y a 1/1.000 mujeres. Se cree que esta diferencia de la prevalencia es reflejo de dos umbrales en la distribución de la susceptibilidad: uno más bajo en los varones y otro más alto en las mujeres (v. fig. 12-2). El umbral más bajo de los varones implica que son necesarios menos factores causantes de la enfermedad para que el trastorno aparezca en ellos.

El concepto del umbral de susceptibilidad podría explicar el patrón de los riesgos de recurrencia de la estenosis pilórica en hermanos, que se muestra en la tabla 12-1. Obsérvese que los varones, al tener un umbral más bajo, siempre presentan un mayor riesgo que las mujeres. Sin embargo, el riesgo de recurrencia también depende del sexo del probando. Es más elevado cuando el probando es mujer que cuando es varón. Esto es reflejo del concepto de que las mujeres, al tener un umbral de susceptibilidad más elevado, deben exponerse a más factores causantes de la enfermedad que los varones para desarrollarla. Así, una familia con una mujer afectada debe tener más factores de riesgo genéticos y ambientales, lo que da lugar



TABLA 12-1

Riesgos de recurrencia (%) para la estenosis pilórica, subdivididos según el sexo de los probandos afectados y los familiares\*

Familiares	Probandos varones		Probandos mujeres	
	Londres	Belfast	Londres	Belfast
Hermanos	3,8	9,6	9,2	12,5
Hermanas	2,7	3,0	3,8	3,8

\* Obsérvese que los riesgos difieren un tanto entre las dos poblaciones.  
(Adaptado de Carter CO. *Genetics of common single malformations*. Br Med Bull. 1976;32:21-6.)

a un mayor riesgo de recidiva para la estenosis pilórica en los futuros hijos. En esta situación, cabría esperar que la categoría del riesgo elevado sería familiares varones o probandos mujeres; en la tabla 12-1 se muestra que eso es lo que ocurre.

Se cree que varias malformaciones congénitas se encuadran en este modelo. Entre ellas se incluyen el labio leporino o la fisura palatina aislados\*, los defectos del tubo neural (anencefalia y espina bífida), pie zambo (talipes) y algunas formas de cardiopatía congénita.

\*En este contexto, el término «aislado» significa que es el único rasgo patológico observado (esto es, el rasgo no forma parte de un grupo más amplio de signos, como en el labio leporino o la fisura palatina secundarios a la trisomía 13).

El modelo del umbral se aplica a numerosas enfermedades multifactoriales. Supone que hay una distribución de la susceptibilidad subyacente en una población y que es necesario superar un umbral en esta distribución para que se exprese la enfermedad.

### Riesgos de recurrencia y patrones de transmisión

Mientras que es posible dar con seguridad los riesgos de recurrencia para las enfermedades monogénicas (50% para una enfermedad autosómica dominante completamente penetrante, 25% para las enfermedades autosómicas recesivas, etc.), la estimación del riesgo es más compleja en el caso de las enfermedades multifactoriales. Esto se debe a que normalmente se ignora el número de genes que contribuyen a la enfermedad, la constitución alélica precisa de los progenitores es desconocida y el grado de efectos ambientales puede variar de manera sustancial. Para la mayoría de las enfermedades multifactoriales, se han deducido los riesgos empíricos (esto es, los riesgos basados en la observación directa de los datos). Para estimar los riesgos empíricos, se examina una gran serie de familias en las que un hijo (el probando) ha desarrollado la enfermedad. Se examinan los familiares de cada probando con el fin de calcular el porcentaje de quienes también han desarrollado la enfermedad. Por ejemplo, en Norteamérica se observan defectos del tubo neural en aproximadamente el 2-3% de los hermanos de los probandos con este trastorno (comentario clínico 12-1). Así, el riesgo de recurrencia para los progenitores que han te-



### COMENTARIO CLÍNICO 12-1

#### Defectos del tubo neural

Los defectos del tubo neural (DTN o NTD, del inglés *neural tube defects*) incluyen anencefalia, espina bífida y encefalocele, así como otras formas menos frecuentes. Se trata de una de las clases más importantes de anomalías congénitas, con una prevalencia neonatal de entre 1-3/1.000. Existe una variación considerable en la prevalencia de los DTN entre varias poblaciones, con una tasa especialmente elevada en algunas poblaciones del norte de China (que alcanza 6 de cada 1.000 nacimientos). Por razones que no se conocen del todo, la prevalencia de los DTN ha descendido en muchas partes de Estados Unidos y Europa en las dos últimas décadas.

Normalmente, el tubo neural se cierra en torno a la cuarta semana de gestación. Un defecto en el cierre o una abertura posterior del tubo neural produce un DTN. La espina bífida es el DTN más frecuente y consiste en una protrusión de tejido medular a través de la columna vertebral (habitualmente, el tejido incluye meninges, médula espinal y raíces nerviosas). Alrededor del 75% de los pacientes con espina bífida tienen hidrocefalia secundaria, que a veces produce retraso mental. Con frecuencia se observa parálisis o debilidad muscular, ausencia de control esfinteriano y pie zambo. Un estudio llevado a cabo en la British Columbia reveló que las tasas de supervivencia de los pacientes con espina bífida aumentaron de manera espectacular en las últimas décadas. Menos del 30% de los niños nacidos entre 1952 y 1969 sobrevivieron hasta los 10 años de edad, mientras que sí lo hicieron el 65% de los nacidos entre 1970 y 1986.

La anencefalia se caracteriza por ausencia parcial o completa de la bóveda craneal y ausencia parcial y completa de los hemisferios cerebrales. Al menos dos tercios partes de los anencefálicos son mortinatos; los nacidos a término no sobreviven más que unas horas o días. El encefalocele consiste en una protrusión del cerebro en un saco cerrado. Rara vez es compatible con la supervivencia.



Principales defectos del tubo neural (DTN). A, Niño con espina bífida abierta (mielomeningocele).



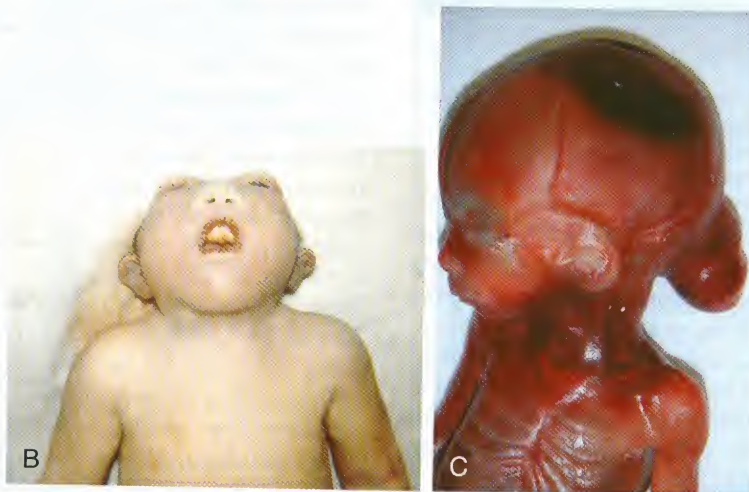


### COMENTARIO CLÍNICO 12-1

#### Defectos del tubo neural (cont.)

Se cree que los DTN se deben a una combinación de factores genéticos y ambientales. En la mayoría de las poblaciones estudiadas hasta la fecha, los riesgos de recurrencia empírica para los hermanos de los individuos afecta-

tienen menos probabilidades de tener hijos con DTN. Este resultado se ha replicado en varias poblaciones diferentes y, por tanto, está confirmado. Se ha estimado que aproximadamente entre el 50 y el 70% de los DTN



Principales DTN — continuación. **B**, Feto con anencefalia. Obsérvense las anomalías de las órbitas oculares y el defecto craneal. **C**, Encefalocele occipital. (**A** y **B** de Jones KL. *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*. 6.<sup>a</sup> ed. Filadelfia: Saunders; 2006. p. 705.)

dos oscilan entre el 2 y el 5%. De acuerdo con el modelo multifactorial, el riesgo de recurrencia aumenta con los hermanos afectados adicionales. Un estudio húngaro puso de manifiesto que la prevalencia total de los DTN en ese país era de 1 por cada 300 nacimientos y que los riesgos de recurrencia para los hermanos eran del 3, el 12 y el 25% después de uno, dos y tres hijos afectados, respectivamente. Los riesgos de recurrencia tienden a ser ligeramente inferiores en las poblaciones con menores tasas de prevalencia de los DTN, tal como predice el modelo multifactorial. Los datos del riesgo de recurrencia respaldan la idea de que las principales formas de DTN están causadas por factores similares. Una concepción anencefálica aumenta el riesgo de recurrencia de concepciones posteriores con espina bífida, y viceversa. Normalmente, los DTN pueden diagnosticarse antes del nacimiento, a veces mediante ecografía y en general por una elevación de la  $\alpha$ -fetoproteína (AFP) en el suero materno o el líquido amniótico (v. cap. 13). Las lesiones de la espina bífida pueden ser abiertas o cerradas (esto es, cubiertas por una capa de piel). La espina bífida abierta tiene más probabilidades de ser diagnosticada mediante análisis de la AFP.

Un hallazgo epidemiológico importante es que las madres que complementan su alimentación con ácido fólico en el momento de la concepción

pueden evitarse simplemente con el aporte complementario de ácido fólico en la alimentación. (Los aportes complementarios de vitaminas prenatales tradicionales no ejercerían efecto alguno porque normalmente su administración no empieza hasta mucho después del cierre del tubo neural.) Dado que es probable que las madres ingieran cantidades similares de ácido fólico entre un embarazo y otro, la deficiencia de ácido fólico podría explicar al menos parte del elevado riesgo de recurrencia de los DTN para los hermanos.

El ácido fólico en la alimentación es un importante ejemplo de factor no genético que contribuye al agrupamiento familiar de una enfermedad. No obstante, es probable que exista variación genética en la respuesta al ácido fólico, lo que ayuda a explicar por qué la mayoría de las madres con deficiencia de ácido fólico no tienen hijos con DTN y por qué si los tienen algunas que ingieren cantidades suficientes de ácido fólico. Para abordar esta cuestión, los investigadores están buscando asociaciones entre los DTN y las variantes de varios genes cuyos productos (p. ej., metilnotetrahidrofolato reductasa) están implicados en el metabolismo del ácido fólico (v. cap. 15, comentario clínico 15-6, para más información sobre el aporte complementario de ácido fólico y la prevención de los DTN).

nido un hijo con un defecto del tubo neural se sitúa entre el 2 y el 3%. En el caso de trastornos que no son mortales ni gravemente debilitantes, como el labio leporino o la fisura palatina, también es posible estimar los riesgos de recurrencia para los hijos de progenitores afectados. Dado que los factores de riesgo varían de una enfermedad a otra, los riesgos de recurrencia empírica son específicos para cada enfermedad multifactorial.

A diferencia de la mayoría de las enfermedades monogénicas, los riesgos de recurrencia de las enfermedades multifactoriales pueden variar sustancialmente de una población a otra (obsérvense las diferencias entre las poblaciones de Londres y Belfast en la tabla 12-1). Esto se debe a que las frecuencias genéticas, además de los factores ambientales, pueden diferir de una población a otra.

**Los riesgos de recurrencia empírica para las enfermedades multifactoriales se basan en estudios de grandes grupos de familias. Estos riesgos son específicos para una población determinada.**

A veces resulta difícil diferenciar las enfermedades poligénicas o multifactoriales de las enfermedades monogénicas con penetrancia reducida o expresión variable. Para realizar la distinción es necesario contar con conjuntos de datos amplios y una buena información relativa a los antecedentes familiares. Normalmente se utilizan varios criterios para definir la herencia multifactorial.

- El riesgo de recurrencia es más elevado si está afectado más de un miembro de la familia. Por ejemplo, el riesgo de recurrencia de los her-



manos para una comunicación interventricular (CIV, un tipo de anomalía cardíaca congénita) es del 3% si un hermano tiene una CIV, pero aumenta hasta el 10% aproximadamente si dos hermanos han tenido CIV. En cambio, el riesgo de recurrencia para las enfermedades monogénicas sigue siendo el mismo independientemente del número de hermanos afectados. Este aumento no significa que el riesgo de la familia haya cambiado realmente, sino que ahora disponemos de más información del verdadero riesgo de la familia: dado que han tenido dos hijos afectados, probablemente estén situados más arriba en la distribución de la susceptibilidad que una familia con un único hijo afectado. En otras palabras, tienen más factores de riesgo (genéticos o ambientales) y más probabilidades de tener un hijo afectado.

- Si la expresión de la enfermedad es más grave en el probando, el riesgo de recurrencia es mayor. Esto también concuerda con el modelo de la susceptibilidad, porque una expresión más grave indica que la persona afectada se encuentra en el extremo de la distribución de la susceptibilidad (v. fig. 12-2). Por tanto, sus familiares tienen un mayor riesgo de heredar los genes causantes de la enfermedad. Por ejemplo, la presencia de un labio leporino/hendidura palatina bilateral (de ambos lados) confiere un mayor riesgo de recurrencia a los familiares que si es unilateral (de un lado).
- El riesgo de recidiva es más elevado si el probando pertenece al sexo afectado con menor frecuencia (v., p. ej., comentario anterior sobre la estenosis pilórica). Esto se debe a que normalmente un individuo afectado del sexo menos susceptible se encuentra en una posición más extrema en la distribución de la susceptibilidad.
- En general, el riesgo de recurrencia para la enfermedad disminuye con rapidez en los familiares más lejanos (tabla 12-2). Aunque el riesgo de recurrencia para las enfermedades monogénicas se reduce en un 50% con cada grado de parentesco (p. ej., una enfermedad autosómica dominante tiene un riesgo de recurrencia del 50% para los hijos de las personas afectadas, de un 25% para los primos hermanos, etc.), disminuye mucho más rápido para las enfermedades multifactoriales. Esto es reflejo del hecho de la necesidad de que se combinen muchos factores genéticos y ambientales para que se produzca un rasgo. Es improbable que todos los factores de riesgo estén presentes en los familiares con un parentesco más lejano.

**TABLA 12-2**  
Riesgos de recurrencia para los familiares de primer, segundo y tercer grado de los probandos

Enfermedad	Prevalencia en la población general	Grado de relación		
		Primer grado	Segundo grado	Tercer grado
Labio leporino/fisura palatina	0,001	0,04	0,007	0,003
Pie zambo	0,001	0,025	0,005	0,002
Dislocación congénita de cadera	0,002	0,005	0,006	0,004

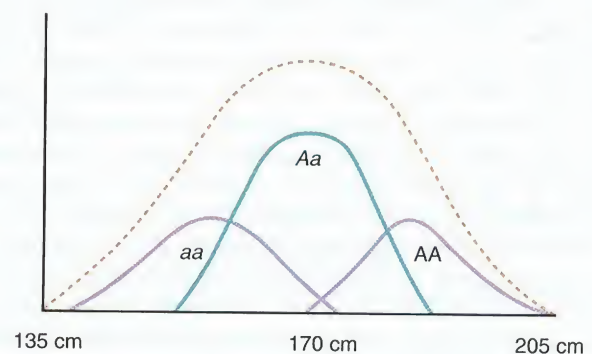
- Si la prevalencia de la enfermedad en una población es  $f$  (que varía entre cero y uno), el riesgo de los hijos y hermanos del probando es de aproximadamente  $\sqrt{f}$ . Esto no se cumple en los rasgos monogénicos, porque sus riesgos de recurrencia son independientes de la prevalencia en la población. Tampoco es una regla absoluta para los rasgos multifactoriales, pero muchas de las enfermedades de este tipo se ajustan a esta predicción. El estudio de los riesgos que se da en la tabla 12-2 muestra que estas tres enfermedades siguen la predicción bastante bien.

Normalmente, los riesgos de las enfermedades multifactoriales aumentan si están afectados más miembros de la familia, si la enfermedad tiene una expresión más grave y si el probando afectado pertenece al sexo afectado con menor frecuencia. Los riesgos de recurrencia disminuyen con rapidez con grados de parentesco más lejanos. En general, el riesgo de recurrencia para los hermanos es aproximadamente la raíz cuadrada de la prevalencia de la enfermedad en la población.

### Herencia multifactorial y monogénica

Es importante aclarar la diferencia entre una enfermedad multifactorial y una enfermedad monogénica en la cual hay heterogeneidad de locus. En el primer caso, la enfermedad está causada por la influencia simultánea de múltiples factores genéticos y ambientales, cada uno de los cuales tiene un efecto relativamente pequeño. En cambio, una enfermedad con heterogeneidad de locus, como la osteogénesis imperfecta, sólo necesita una mutación para producirse. Debido a la heterogeneidad de locus, una única mutación en uno de dos loci puede causar la enfermedad; algunas personas afectadas presentan una mutación y otras presentan la otra.

En algunos casos, un rasgo puede estar influido por la combinación de un único gen con efectos importantes y un fondo multifactorial en el cual otros genes y factores ambientales ejercen pequeños efectos individuales (fig. 12-3). Imaginemos que la variación en la altura, por ejemplo, está causada por un único locus (denominado **gen principal**) y un componente multifactorial. Los individuos con el genotipo  $AA$  tienden a ser más altos, quienes tienen el genotipo  $aa$  tienden a ser más bajos y quienes



**FIGURA 12-3**

Distribución de la altura, suponiendo la presencia de un gen principal (genotipos  $AA$ ,  $Aa$  y  $aa$ ) combinado con un fondo multifactorial. El fondo multifactorial causa variación en la altura entre los individuos de cada genotipo. Si se superpusieran las distribuciones de cada uno de los tres genotipos, la distribución total de la altura sería aproximadamente normal, tal como indica la línea de puntos.



tienen  $Aa$  tienden a una altura intermedia. Pero otros factores causan una variación adicional (el componente multifactorial). Así, quienes tienen el genotipo  $aa$  oscilan entre 130 y 170 cm de altura, quienes tienen el genotipo  $Aa$  oscilan entre 150 y 190 cm y quienes tienen  $AA$  oscilan entre 170 y 210 cm. Existe una superposición sustancial en los tres genotipos principales debido a la influencia del fondo multifactorial. La distribución total de la altura, que tiene forma de campana, está causada por la superposición de las tres distribuciones en cada genotipo.

Muchas de las enfermedades que se describen después pueden tener su origen en un gen principal o en una herencia multifactorial. Esto significa que hay subconjuntos de la población en los cuales enfermedades como el cáncer de colon, el cáncer de mama o la cardiopatía se heredan como trastornos monogénicos (con variación adicional en la susceptibilidad a la enfermedad causada por otros factores genéticos y ambientales). Normalmente, estos subconjuntos sólo representan un pequeño porcentaje del número total de los casos de enfermedad. No obstante, es importante identificar los genes principales responsables, porque su función puede ofrecer indicios significativos sobre la fisiopatología y el tratamiento de la enfermedad.

**Es posible distinguir las enfermedades multifactoriales de los trastornos monogénicos causados por mutaciones en loci diferentes (heterogeneidad de locus). A veces una enfermedad tiene componentes monogénicos y multifactoriales al mismo tiempo.**

### NATURALEZA Y ALIMENTACIÓN: DESENTAÑANDO LOS EFECTOS DE LOS GENES Y EL ENTORNO

Los familiares comparten genes y entorno. Por tanto, el parecido familiar en rasgos como la presión arterial es reflejo de factores genéticos y ambientales comunes («naturaleza» y «alimentación», respectivamente). Durante siglos, se ha debatido la importancia relativa de estos dos tipos de factores. Es un claro error considerarlos mutuamente exclusivos. Hay pocos rasgos que estén influidos únicamente por genes o únicamente por el entorno. La mayoría están influidos por ambos.

La determinación de la influencia relativa de los factores genéticos y ambientales puede llevar a un mejor conocimiento de la etiología de la enfermedad. También puede ser útil para la planificación de estrategias de salud pública. Una enfermedad en la cual la influencia hereditaria es relativamente pequeña, como el cáncer de pulmón, puede prevenirse con especial eficacia haciendo hincapié en los cambios del estilo de vida (evitación del tabaco). Cuando una enfermedad tiene un componente hereditario relativamente mayor, como en el cáncer de mama, debe recalcarse el estudio de los antecedentes familiares además de la modificación del estilo de vida.

En las secciones siguientes revisamos dos estrategias de investigación que se emplean con frecuencia para estimar la influencia relativa de los genes y el entorno: los estudios de gemelos y los estudios de adopción. A continuación, analizamos los métodos que intentan delinear los genes individuales responsables de las enfermedades multifactoriales.

#### Estudios de gemelos

Los gemelos tienen una frecuencia de alrededor de 1/100 nacimientos en las poblaciones de raza blanca. Son ligeramente



**FIGURA 12-4**

Gemelas monocigóticas, con un parecido asombroso en el aspecto físico. Las dos desarrollaron miopía en la adolescencia.

más habituales en los africanos y un poco menos frecuentes en los asiáticos. Los gemelos **monocigóticos** (MC, o idénticos) se originan cuando el embrión en desarrollo se divide para formar embriones separados pero idénticos. Al ser idénticos desde el punto de vista genéticos, los gemelos MC son un ejemplo de clones naturales. Su aspecto físico puede ser asombrosamente similar (fig. 12-4). Los gemelos **dicigóticos** (DC, o bivitelinos) son el resultado de una doble ovulación seguida de la fertilización de cada óvulo por un espermatozoide diferente\*. Así, desde el punto de vista genético, los gemelos DC no son más similares que otros hermanos. Dado que para fertilizar los dos óvulos son necesarios dos espermatozoides distintos, es posible que cada gemelo DC tenga un padre diferente.

Los gemelos MC son genéticamente idénticos, por lo que cualquier diferencia entre ellos sólo se deberá a los efectos ambientales. Así, los gemelos MC serán muy parecidos en los rasgos muy influidos por los genes. Los gemelos DC permiten una comparación cómoda: sus diferencias ambientales deberán ser similares a las de los gemelos MC, pero sus diferencias genéticas son tan grandes como las que hay entre hermanos. Por tanto, normalmente los estudios de gemelos consisten en comparaciones entre gemelos MC y DC. Si los dos miembros de un par de gemelos tienen un rasgo en común (p. ej., labio leporino), se dice que son **concordantes**. Si no tienen el rasgo en común, son **discordantes**. Para un rasgo determinado exclusivamente por los genes, los gemelos MC siempre serán concordantes y los gemelos DC lo serán con menor frecuencia. Como los hermanos, los gemelos DC sólo comparten el 50% de su DNA porque cada progenitor transmite la mitad de su DNA a cada hijo. Las tasas de concordancia pueden diferir entre parejas de gemelos DC de sexos opuestos y parejas DC del mismo sexo en algunos rasgos como los que tienen

\*Mientras que las tasas de gemelos MC son bastante constantes en las diferentes poblaciones, los gemelos DC son un tanto distintas. Los gemelos DC aumentan con la edad materna hasta los 40 años aproximadamente, después de lo cual descende. La frecuencia de los gemelos DC ha aumentado de manera espectacular en los países desarrollados en las dos últimas décadas debido al uso de fármacos inductores de la ovulación.



frecuencias diferentes en varones y mujeres. En estos rasgos, sólo deben emplearse parejas de gemelos DC del mismo sexo para comparar las tasas de concordancia entre MC y DC.

Las estimaciones de la concordancia no son adecuadas para los rasgos cuantitativos como pueden ser la presión arterial o la altura. Aquí se emplea un **coeficiente de correlación intraclase**. Esta estadística varía entre  $-1,0$  y  $+1,0$  y mide el grado de homogeneidad de un rasgo en una muestra de individuos. Por ejemplo, podemos querer evaluar el grado de similitud entre gemelos para un rasgo como la altura. Las mediciones se realizan en un grupo de gemelos y los coeficientes de correlación se estiman de manera separada para la muestra de MC y la muestra de DC. Si el rasgo estuviera determinado por los genes exclusivamente, cabría esperar que el coeficiente de correlación para las parejas MC fuera de  $1,0$  (esto es, cada pareja de gemelos tendría exactamente la misma altura). Un coeficiente de correlación de  $0,0$  significaría que la similitud entre gemelos MC para el rasgo en cuestión no es mayor que la que se daría por casualidad. Dado que los gemelos DC tienen en común la mitad del DNA, cabría esperar un coeficiente de correlación DC de  $0,50$  para un rasgo determinado exclusivamente por los genes.

**Los gemelos monocigóticos (idénticos) son el resultado de una división inicial del embrión, mientras que los gemelos dicigóticos (bivitelinos) tienen su origen en la fertilización de dos óvulos por dos espermatozoides. Las comparaciones de las tasas de concordancia y las correlaciones en los gemelos MC y DC ayudan a estimar el grado en que un rasgo está influido por los genes.**

En la tabla 12-3 se dan las tasas de concordancia y los coeficientes de correlación para varios rasgos. Las tasas de concordancia para enfermedades infecciosas como el sarampión son bastante similares en los gemelos MC y DC. Es lógico, puesto que es improbable que los genes ejerzan una influencia notable en la mayoría de las enfermedades infecciosas. Por otro lado, las tasas de concordancia para la esquizofrenia son bastante distintas entre gemelos MC y gemelos DC, lo que indica la existencia de un componente genético importante en esta enfermedad. La correlación DC para los dermatoglifos (huellas dactilares), una serie de rasgos determinados casi exclusivamente por los genes, está cerca de  $1,0$ .

Las correlaciones y las tasas de concordancia en los gemelos MC y DC pueden emplearse para medir la **heredabilidad** de los rasgos multifactoriales. En esencia, la heredabilidad es el porcentaje de variación poblacional en un rasgo debida a los genes (estadísticamente, es la proporción de la **varianza** total de un rasgo que está causada por los genes). Una fórmula sencilla para estimar la heredabilidad ( $h$ ) a partir de correlaciones o tasas de concordancia de gemelos es la siguiente:

$$h = 2(c_{MC} - c_{DC})$$

donde  $c_{MC}$  es la tasa de concordancia (o correlación intraclase) para los gemelos MC y  $c_{DC}$  es la tasa de concordancia (o correlación intraclase) para los gemelos DC\*. Tal como

\*Esta fórmula representa una de las maneras más sencillas de calcular la heredabilidad. En los libros de Cavalli-Sforza y Bodmer (1971) y Neale y Cardon (1992), citados al final de este capítulo, puede hallarse una descripción de métodos más complejos y exactos.

**TABLA 12-3**

**Tasas de concordancia en gemelos para determinados rasgos y enfermedades\***

Rasgo o enfermedad	Tasa de concordancia		Heredabilidad
	Gemelos MC	Gemelos DC	
Trastorno afectivo (bipolar)	0,79	0,24	$>1,0^{\dagger}$
Trastorno afectivo (unipolar)	0,54	0,19	0,70
Alcoholismo	$>0,60$	$<0,30$	0,60
Autismo	0,92	0,0	$>1,0$
Presión arterial (diastólica) <sup>‡</sup>	0,58	0,27	0,62
Presión arterial (sistólica) <sup>‡</sup>	0,55	0,25	0,60
Porcentaje de grasa corporal <sup>‡</sup>	0,73	0,22	$>1,0$
Índice de masa corporal <sup>‡</sup>	0,95	0,53	0,84
Labio leporino/fisura palatina	0,38	0,08	0,60
Pie zambo	0,32	0,03	0,58
Dermatoglifos (número de líneas dermopapilares de los dedos) <sup>‡</sup>	0,95	0,49	0,92
Diabetes mellitus	0,45-0,96	0,03-0,37	$>1,0$
Diabetes mellitus (tipo 1)	0,35-0,50	0,05-0,10	0,60-0,80
Diabetes mellitus (tipo 2)	0,70-0,90	0,25-0,40	0,90-1,0
Epilepsia (idiopática)	0,69	0,14	$>1,0$
Altura <sup>‡</sup>	0,94	0,44	1,0
CI <sup>‡</sup>	0,76	0,51	0,50
Sarampión	0,95	0,87	0,16
Esclerosis múltiple	0,28	0,03	0,50
Infarto de miocardio (varones)	0,39	0,26	0,26
Infarto de miocardio (mujeres)	0,44	0,14	0,60
Esquizofrenia	0,47	0,12	0,70
Espina bífida	0,72	0,33	0,78

\* Estas cifras se obtuvieron a partir de una gran variedad de fuentes y representan poblaciones principalmente europeas y estadounidenses.

<sup>‡</sup> Al tratarse de rasgos cuantitativos, se dan los coeficientes de correlación en lugar de las tasas de concordancia.

<sup>†</sup> Varias estimaciones de la heredabilidad son superiores a  $1,0$ . Dado que es imposible que  $>100\%$  de la varianza de un rasgo esté determinado genéticamente, estos valores indican que deben influir otros factores, como factores ambientales comunes.

DC, dicigóticos; CI, coeficiente de inteligencia; MC, monocigóticos.



ilustra esta fórmula, los rasgos determinados en gran parte por los genes arrojan una heredabilidad próxima a 1,0 (esto es,  $c_{MC}$  se aproxima a 1,0 y  $c_{DC}$  se aproxima a 0,5). A medida que la diferencia entre las tasas de concordancia entre MC y DC se hace más pequeña, la heredabilidad se acerca a cero. También pueden emplearse para medir la heredabilidad las correlaciones y las tasas de concordancia de otros tipos de familiares (p. ej., entre progenitores e hijos).

Al igual que los riesgos de recurrencia, los valores de la heredabilidad son específicos para la población en la que se calculan. No obstante, normalmente el intervalo general de las estimaciones de la heredabilidad concuerda en la mayoría de los rasgos (p. ej., la heredabilidad de la altura es elevada casi siempre y la de las enfermedades infecciosas es baja casi siempre). Lo mismo se aplica a los riesgos de recurrencia empírica.

**Las comparaciones de las correlaciones y tasas de concordancia en gemelos MC y DC permiten calcular la heredabilidad, una medida del porcentaje de variación poblacional en una enfermedad que puede atribuirse a los genes.**

Antaño, se creía que los gemelos eran un «laboratorio natural» perfecto en el cual determinar las influencias relativas de la genética y el ambiente. Pero surgieron varios problemas. Uno de los más importantes es la suposición de que los ambientes de los gemelos MC y DC son igual de similares. Con frecuencia, los gemelos MC son tratados de manera más similar que los gemelos DC. El eminente genetista L. S. Penrose bromó una vez con que, si se estudiara la ropa de los gemelos, podría llegarse a la conclusión de que se hereda biológicamente. Una mayor similitud en el ambiente puede hacer que los gemelos MC presenten una mayor concordancia para un rasgo, inflando la influencia aparente de los genes. Además, es posible que haya más probabilidades de que los gemelos MC busquen el mismo tipo de ambiente, lo que refuerza la similitud ambiental. Por otro lado, se ha propuesto que algunos gemelos MC tienden a desarrollar diferencias de personalidad en un intento por afirmar su individualidad.

Otro problema es que los ambientes uterinos de parejas distintas de gemelos MC pueden ser más o menos similares, en función de si hay dos amnios y dos coriones, dos amnios y un corion compartido o un amnios compartido y un corion compartido. Además, pueden producirse mutaciones somáticas durante las divisiones mitóticas de las células de los embriones de gemelos MC posteriores a su separación. Así, los gemelos MC podrían no ser tan «idénticos», sobre todo si tuvo lugar una mutación en las primeras etapas del desarrollo de uno de ellos. Por último, estudios recientes indican que los patrones de metilación, que pueden influir en la transcripción de genes específicos, divergen progresivamente en las parejas de gemelos MC a medida que éstos envejecen. Esta diferencia es mayor cuando los gemelos adoptan hábitos y estilos de vida muy distintos (p. ej., cuando un gemelo fuma cigarrillos y el otro no).

De los diversos problemas del método de los gemelos, quizá el más grave sea el mayor grado de factores ambientales comunes en los gemelos MC. Una manera de evitar este problema, al menos en parte, es estudiar gemelos MC que han

crecido en ambientes separados. La concordancia entre estas parejas de gemelos debería deberse a similitudes genéticas y no ambientales. Como cabría esperar, no es fácil encontrar parejas de gemelos así. Investigadores de la University of Minnesota han realizado un gran esfuerzo en este sentido y sus estudios han revelado una congruencia notable entre los gemelos MC que se han criado separados, incluso en muchos rasgos conductuales. No obstante, estos estudios deben considerarse con cautela, porque los tamaños muestrales son relativamente pequeños y porque muchas de las parejas de gemelos tuvieron al menos algo de contacto entre sí antes de ser estudiadas.

**Aunque los estudios de gemelos aportan información valiosa, también están afectados por algunos sesgos. El más grave es la mayor similitud ambiental entre gemelos MC que entre gemelos DC. Otros sesgos son las mutaciones somáticas que podrían afectar a sólo un gemelo MC y las diferencias de los ambientes uterinos de los gemelos.**

### Estudios de adopción

Para estimar la contribución genética a un rasgo multifactorial también se utilizan estudios de niños adoptados. Es posible estudiar a los hijos de padres que tienen una enfermedad pero que fueron adoptados por padres que no la tienen para ver si desarrollan la enfermedad. En algunos casos, estas personas adoptadas desarrollan la enfermedad con más frecuencia que los niños de una población de control comparativa (esto es, niños adoptados que son hijos de padres sin la enfermedad). Esto permite suponer que los genes podrían estar implicados en la enfermedad, porque los niños adoptados no comparten el ambiente con sus progenitores biológicos afectados. Por ejemplo, el 8-10% de los niños adoptados con un progenitor biológico con esquizofrenia padecen la enfermedad, mientras que sólo la tienen el 1% de los niños adoptados hijos de padres no afectados.

Como en los estudios de gemelos, es necesario adoptar varias precauciones a la hora de interpretar los resultados de los estudios de adopción. En primer lugar, las influencias ambientales prenatales podrían tener efectos prolongados en el niño adoptado. En segundo lugar, en ocasiones los niños son adoptados cuando tienen varios años de edad, por lo que sin duda tienen algunas influencias no genéticas de sus padres biológicos. Por último, en ocasiones las agencias de adopción intentan que los padres adoptivos concuerden con los padres biológicos en atributos como la condición socioeconómica. Todos estos factores podrían exagerar la influencia evidente de la herencia biológica.

**Los estudios de adopción constituyen un segundo instrumento para calcular la influencia de los genes en las enfermedades multifactoriales. Consisten en comparar las tasas de una enfermedad en los hijos adoptados de padres afectados con las tasas de esa enfermedad en los hijos adoptados de padres no afectados. Como en el método de los gemelos, hay varios sesgos que pueden influir en estos estudios.**



Estas reservas, así como las resumidas para los estudios de gemelos, ponen de relieve la necesidad de actuar con cautela a la hora de extraer conclusiones de los estudios de gemelos y de adopción. Estos métodos no son medidas definitivas del papel de los genes en la enfermedad multifactorial y tampoco pueden identificar los genes específicos responsables de la enfermedad. En cambio, ofrecen un indicio preliminar del grado en que una enfermedad multifactorial puede estar influida por factores genéticos. En el cuadro 2-1 se resumen los métodos para la detección directa de los genes subyacentes a los rasgos multifactoriales.

## GENÉTICA DE LAS ENFERMEDADES COMUNES

Una vez descritos los principios de la herencia multifactorial, nos centraremos en los trastornos multifactoriales comunes en sí. Algunos de estos trastornos, las malformaciones congénitas, están

presentes en el nacimiento por definición. Otros, incluyendo la enfermedad cardíaca, el cáncer, la diabetes y la mayoría de los trastornos psiquiátricos, se observan sobre todo en adolescentes y adultos. Debido a su complejidad, descentrañar la genética de estos trastornos es una tarea amedrentadora. Sin embargo, en la actualidad se están realizando progresos significativos.

### Malformaciones congénitas

Aproximadamente el 2% de los recién nacidos presentan una malformación congénita (esto es, que está presente en el nacimiento); la mayoría de estos trastornos se consideran de etiología multifactorial. En la tabla 12-4 se enumeran algunas de las malformaciones congénitas más habituales. En general, los riesgos de recurrencia de los hermanos para la mayoría de estos trastornos oscilan entre el 1 y el 5%.

CUADRO 12-1

### Encontrar genes que contribuyen a enfermedades multifactoriales

Como se menciona en el texto, los estudios de gemelos y de adopción no están diseñados para revelar genes específicos que causan enfermedades multifactoriales. La identificación de genes patológicos concretos es un objetivo importante, porque sólo entonces podemos empezar a comprender la biología subyacente de la enfermedad e intentar corregir la anomalía. En los rasgos multifactoriales complejos, se trata de una tarea formidable debido a la heterogeneidad de locus, las interacciones de múltiples genes, la penetrancia reducida, el inicio dependiente de la edad y las fenocopias (personas que tienen un fenotipo, como el cáncer de mama, pero que no son portadoras de una mutación causante de enfermedad, como una alteración de *BRCA1*). Por fortuna, los avances recientes en el mapeo genético y la biología molecular prometen acercarnos a este objetivo. A continuación describimos varios métodos que se emplean para identificar los genes subyacentes a los rasgos multifactoriales.

Una manera de buscar estos genes es emplear el análisis de ligamiento convencional, descrito en el capítulo 8. Se recogen familias con la enfermedad, se da por supuesto un modo de herencia monogénico y se realiza un análisis de ligamiento con una amplia serie de polimorfismos marcadores de todo el genoma (es lo que se denomina escaneado genómico). Si se obtiene una puntuación LOD suficientemente grande (v. cap. 8) con un polimorfismo, se supone que la región que lo rodea podría contener un gen causante de enfermedad. Este método tiene éxito a veces, sobre todo cuando hay subconjuntos de familias en las cuales se observa un modo de herencia monogénico (p. ej., autosómico dominante, autosómico recesivo). Así ocurrió, por ejemplo, en el cáncer de mama familiar, en el cual algunas familias presentaban un modo de herencia autosómica dominante claro.

No obstante, en muchos trastornos multifactoriales estos subconjuntos no son fáciles de encontrar. Debido a obstáculos como la heterogeneidad y las fenocopias, el análisis de ligamiento tradicional puede no ser factible. Una alternativa al análisis de ligamiento tradicional es el método de las parejas de hermanos afectados. La lógica de este método es sencilla: si dos hermanos están afectados por una enfermedad genética, cabría esperar una mayor cantidad de alelos marcadores comunes en la región genómica que contiene un gen de susceptibilidad. Para realizar un análisis con este método, empezamos obteniendo muestras de DNA de un gran número de parejas de hermanos en las que los dos miembros están afectados por la enfermedad. Entonces se lleva a cabo un escáner genómico y se estima la proporción de parejas de hermanos afectados que tienen el mismo alelo para cada polimorfismo. Dado que los hermanos comparten la mitad de los genes (v. cap. 4), sería de esperar que esta proporción fuera del 50% para los polimorfismos marcadores que no están ligados a un locus de susceptibilidad a la

enfermedad. Sin embargo, si hallamos que los hermanos tienen el mismo alelo para un polimorfismo marcador más de la mitad de las veces (p. ej., el 75% de las veces), esto indicaría que el marcador está ligado a un locus de susceptibilidad. Este método se utilizó, por ejemplo, para demostrar que los genes de la región del HLA contribuyen a la susceptibilidad a la diabetes de tipo 1.

El método de las parejas de hermanos afectados cuenta con la ventaja de que no es necesario suponer un modo de herencia concreto. Además, no se ve afectado por una penetrancia reducida, porque los dos miembros de la pareja de hermanos deben estar afectados para incluirse en el análisis. Es especialmente útil para los trastornos con una edad de inicio avanzada (p. ej., cáncer de próstata), en los cuales sería difícil reunir familias multigeneracionales para obtener muestras de DNA. Un punto débil de este método viene dado por el hecho de que tiende a requerir grandes tamaños muestrales para arrojar resultados significativos y a tener una resolución baja (esto es, la región genómica señalada por el análisis suele ser bastante amplia, a menudo de 10 cM o más).

A veces se aumenta la potencia de los análisis de parejas de hermanos afectados seleccionando sujetos con valores extremos de un rasgo (p. ej., parejas con una presión arterial muy elevada) para enriquecer la muestra de genes que probablemente contribuyen al rasgo. Una variación de este método consiste en seleccionar parejas de hermanos con una gran discordancia para un rasgo (esto es, uno con una presión arterial muy alta y otro con una presión arterial muy baja) y luego buscar marcadores con una cantidad de alelos comunes inferior al 50% esperado.

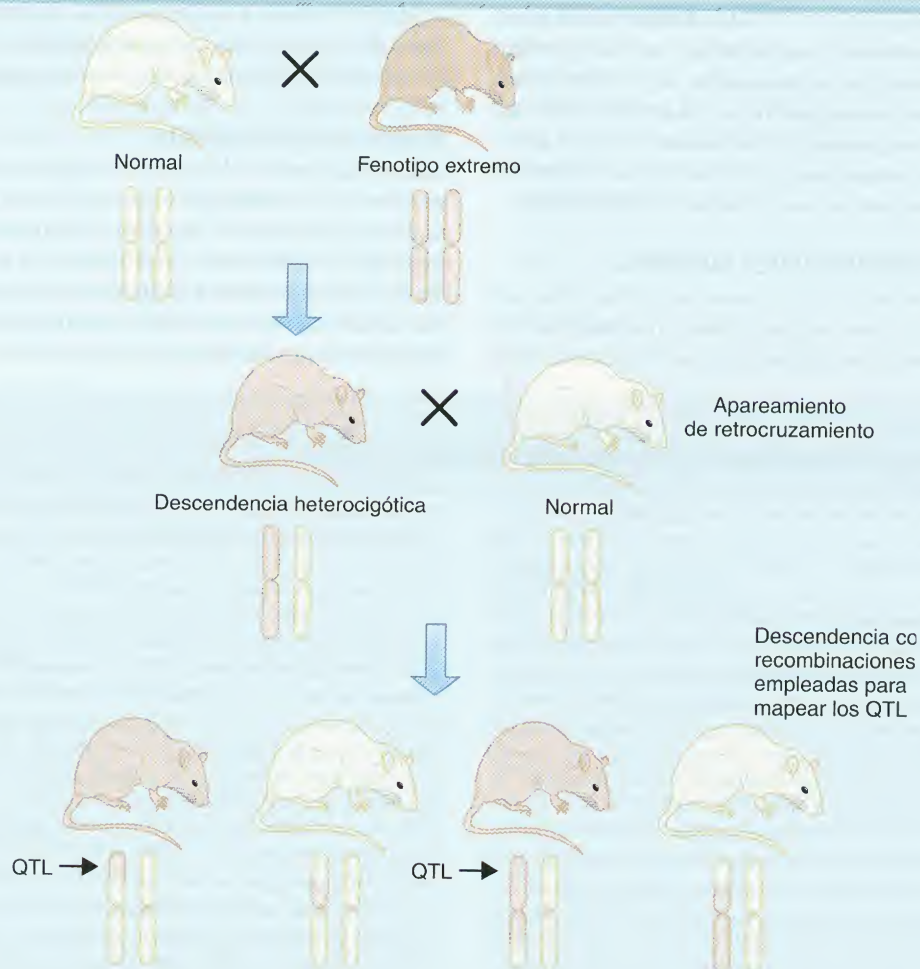
Las pruebas de asociación como el desequilibrio de ligamiento (v. cap. 8) también pueden utilizarse en el transcurso de un escáner genómico (normalmente se denominan estudios de asociación genómica). Estos métodos son más factibles desde que el Proyecto del Genoma Humano creó conjuntos densos de marcadores polimórficos (microsatélites y, más recientemente, polimorfismos de nucleótido simple, o SNP). Ahora es habitual utilizar micromatrices capaces de analizar un millón de SNP en un grupo de casos y controles. Dado que las diferencias de la frecuencia génica en las variantes causantes de enfermedad puede ser bastante pequeña, en estos estudios muchas veces se examinan miles de casos y controles. Es posible aumentar la probabilidad de encontrar genes causantes de enfermedad mediante estos métodos, así como los métodos de las parejas de hermanos y de ligamiento tradicional, analizando poblaciones aisladas (p. ej., poblaciones isleñas como las mencionadas en el cap. 3). Puesto que estas poblaciones derivan normalmente de un pequeño número de fundadores y han experimentado pocas adiciones de otras poblaciones, se cree que el número de

(Continúa)



CUADRO 12-1

## Encontrar genes que contribuyen a enfermedades multifactoriales (cont.)



Pasos básicos del análisis de ligamiento de un rasgo multifactorial (cuantitativo) mediante un modelo animal (los detalles se dan en el texto) QTL (quantitative trait loci), locus de rasgo cuantitativo.

mutaciones que contribuyen a una enfermedad multifactorial puede ser reducido y, por tanto, más fácil de encontrar.

Otro método combina el rastreo genético y el uso de modelos animales. Consiste básicamente en los siguientes pasos:

1. Se realizan experimentos de cría con animales de experimentación, como ratas o ratones, para seleccionar una progenie con los valores extremos de un rasgo (p. ej., ratas con una presión arterial muy elevada). A continuación, éstos se cruzan con animales normales para producir descendientes que, para cada par de cromosomas, tengan un cromosoma normal y un cromosoma «afectado» que supuestamente contiene genes que causan presión arterial elevada. A su vez, esta descendencia se empareja con el animal normal (un retrocruzamiento). Esto da lugar a una tercera generación de animales en los cuales un cromosoma sólo tiene los genes normales, mientras que el cromosoma homólogo ha experimentado recombinaciones entre cromosomas normales y afectados (como consecuencia de entrecruzamientos durante la meiosis en los progenitores). Esta serie de apareamientos produce progenie útil para el análisis de ligamiento.
2. Debe disponerse de mapas genéticos de alta resolución del organismo de experimentación. Esto significa que es necesario identificar marcadores polimórficos a intervalos regulares (idealmente, al menos cada 10 cM) en todo el genoma del organismo.
3. Se lleva a cabo un análisis de ligamiento (v. cap. 8), comparando cada marcador polimórfico con el rasgo. Dado que se seleccionaron animales con valores extremos, este procedimiento debe

sacar a la luz los marcadores ligados a los loci que producen el fenotipo extremo.

4. Una vez que se ha hallado un marcador (o marcadores) ligado, es posible aislar el gen funcional responsable del rasgo mediante las técnicas de clonación génica esbozadas en el capítulo 8.
5. Cuando se ha aislado y clonado un gen funcional en el organismo de experimentación, éste se emplea como sonda para buscar en el genoma humano un gen con una homología de secuencia de DNA elevada que pueda tener la misma función (un gen candidato). Este método es factible porque las secuencias de DNA de los genes importantes funcionalmente muchas veces son similares en los humanos y en los animales de experimentación como los roedores.

Este método se ha aplicado en estudios de la diabetes de tipo 1 y la hipertensión. Tiene la ventaja de que es fácil seleccionar animales con valores extremos de un rasgo y puede utilizarse cualquier patrón de cría para generar recombinantes útiles. Por supuesto, los animales no necesariamente son modelos exactos de los humanos. Además, esta técnica sólo detecta genes individuales que causan enfermedad en el modelo animal; no puede evaluar el patrón de interacciones de estos genes. Hay indicios de que la naturaleza de estas interacciones puede tener una importancia crítica y es muy posible que los genes difieran entre humanos y animales de experimentación. A pesar de estas reservas, este método demuestra eficazmente la manera en que los nuevos avances de la genética molecular y el mapeo génico pueden incrementar nuestro conocimiento de los genes responsables de enfermedades multifactoriales.



TABLA 12-4

Tasas de prevalencia de las malformaciones congénitas en las personas de ascendencia europea

Trastorno	Prevalencia aproximada por cada 1.000 nacimientos
Labio leporino/fisura palatina	1,0
Pie zambo	1,0
Defectos cardíacos congénitos	4,0-8,0
Hidrocefalia	0,5-2,5
Fisura palatina aislada	0,4
Defectos del tubo neural	1,0-3,0
Estenosis pilórica	3,0

Algunas malformaciones congénitas, como el labio leporino o la fisura palatina y la estenosis pilórica, son relativamente fáciles de reparar y, por tanto, no se consideran problemas graves. Otros, como los defectos del tubo neural, suelen tener consecuencias más graves. Aunque algunos casos de malformaciones congénitas pueden producirse en ausencia de otros problemas, es bastante frecuente que estén asociados a otros trastornos. Por ejemplo, a menudo la hidrocefalia y el pie zambo son secundarios a la espina bífida, el labio leporino y la fisura palatina son frecuentes en los niños con trisomía 13 y muchos síndromes, como la trisomía de los cromosomas 13, 18 y 21, cursan con defectos cardíacos congénitos.

En estos momentos se están produciendo progresos considerables en el aislamiento de genes únicos que pueden causar malformaciones congénitas. Muchos de ellos, incluyendo las familias de genes HOX, PAX y TBX, se describieron en el capítulo 10. Otro ejemplo es el protooncogén *RET*, que es responsable de algunos casos de enfermedad de Hirschsprung. Sin embargo, las causas de la mayoría de los casos de este trastorno no se han descubierto aún. En realidad, la mayoría de los factores genéticos que contribuyen a malformaciones congénitas importantes (p. ej., defectos del tubo neural, defectos cardíacos congénitos comunes, labio leporino/fisura palatina) no se han identificado aún.

Se ha demostrado que hay factores ambientales que causan algunas malformaciones congénitas. Un ejemplo es la talidomida, un sedante utilizado durante el embarazo a principios de la década de 1960 (y reintroducido recientemente para trastornos dermatológicos como la lepra). Cuando se ingería en las primeras etapas del embarazo, este fármaco causaba con frecuencia focomelia (extremidades muy cortas) en los bebés. La exposición materna al ácido retinoico, que se utiliza para tratar el acné, puede provocar anomalías congénitas en el corazón, el oído y el sistema nervioso central. La infección por la rubéola de la madre puede producir defectos cardíacos congénitos. En el capítulo 15 se describen otros factores ambientales que pueden causar malformaciones congénitas.

En torno a 1 de cada 50 recién nacidos presenta alguna malformación congénita. La mayoría de ellas se consideran trastornos multifactoriales. Se han detectado genes específicos y causas ambientales para algunas malformaciones congénitas, pero las causas de la mayoría siguen siendo en gran parte desconocidas.

### Trastornos multifactoriales en la población adulta

Hasta hace no mucho, se sabía muy poco sobre los genes específicos responsables de enfermedades adultas comunes. Gracias a las técnicas de laboratorio y analíticas más potentes, esta situación está cambiando. A continuación revisamos los avances en el conocimiento de la genética de las principales enfermedades adultas comunes. En la tabla 12-5 se dan las cifras aproximadas de la prevalencia de estos trastornos en Estados Unidos.

TABLA 12-5

Cifras de prevalencia y costes anuales de las enfermedades adultas comunes

Enfermedad	Número de norteamericanos afectados (aproximado)	Coste anual (mil millones de \$)*
Alcoholismo	14 millones	185
Enfermedad de Alzheimer	4 millones	90
Artritis	43 millones	65
Asma	17 millones	13
Cáncer	8 millones	157
Enfermedad cardiovascular (todas las formas)		300
Enfermedad coronaria	13 millones	
Insuficiencia cardíaca congestiva	5 millones	
Anomalías congénitas	1 millón	
Hipertensión	50 millones	
Ictus	5 millones	
Depresión y trastorno bipolar	17 millones	44
Diabetes (tipo 1)	1 millón	
Diabetes (tipo 2)	15 millones	100 (tipo 1 + tipo 2)
Epilepsia	2,5 millones	3
Esclerosis múltiple	350.000	5
Obesidad†	60 millones	117
Enfermedad de Parkinson	500.000	5,5
Psoriasis	3-5 millones	3
Esquizofrenia	2 millones	30

\* Las estimaciones del coste incluyen los costes médicos directos además de los costes asociados como la pérdida de productividad económica.

† Índice de masa corporal > 30.

Datos del National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion; American Heart Association (2002 Heart and Stroke Statistical Update); National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism; Office of the U.S. Surgeon General; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; Cown WM, Kandel ER. Prospects for neurology and psychiatry. JAMA. 100;285:594-600; Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Johnson CL. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000. JAMA. 2002;288:1723-7.



## Trastornos cardiovasculares

### Enfermedad cardíaca

La enfermedad cardíaca es la causa principal de muerte en todo el mundo y representa aproximadamente el 25% de todas las muertes en Estados Unidos. La causa subyacente más frecuente de enfermedad cardíaca es la enfermedad coronaria (EC), que se debe a aterosclerosis (estrechamiento de las arterias coronarias provocado por la formación de lesiones lipídicas). Este estrechamiento impide el flujo sanguíneo al corazón y puede acabar provocando un infarto de miocardio (muerte de tejido cardíaco causada por un suministro de oxígeno insuficiente). Cuando la aterosclerosis aparece en las arterias que irrigan el cerebro, puede producirse un ictus. Se han identificado varios factores de riesgo de EC, incluyendo obesidad, consumo de cigarrillos, hipertensión, valor elevado de colesterol y antecedentes familiares positivos (normalmente definidos como la existencia de uno o varios familiares de primer grado afectados). Numerosos estudios han examinado el papel de los antecedentes familiares en la EC, y han revelado que una persona con antecedentes familiares positivos tiene al menos el doble de probabilidades de sufrir EC que alguien sin ellos. En general, estos estudios ponen de manifiesto también que el riesgo es más elevado si hay más familiares afectados, si el familiar afectado es una mujer (el sexo afectado con menor frecuencia) y no un varón, y si la edad de inicio de la enfermedad del familiar afectado es temprana (menos de 55 años). Por ejemplo, un estudio reveló que los varones de entre 20 y 39 años de edad presentaban el triple de riesgo de EC si tenían un familiar de primer grado afectado. Este riesgo era 13 veces mayor si había dos familiares de primer grado afectados de EC antes de los 55 años de edad.

¿Qué papel desempeñan los genes en el agrupamiento familiar de la EC? Debido al papel clave de los lípidos en la aterosclerosis, muchos estudios se han centrado en la determinación genética de la variación en los valores de lipoproteína circulantes. Un avance importante fue el aislamiento y la clonación del gen que codifica el receptor de lipoproteína de baja densidad (LDL). La heterocigosidad para una mutación de este gen multiplica por dos aproximadamente los valores de colesterol de LDL y está presente en torno a 1 por cada 500 personas. (Este trastorno, denominado hipercolesterolemia familiar, se describe en más detalle en el comentario clínico 12-2). Las mutaciones del gen que codifica la apolipoproteína B, presentes en 1 de cada 1.000 personas aproximadamente, constituyen otra causa genética frecuente de colesterol de LDL elevado. Estas mutaciones se producen en la parte del gen que es responsable de la unión de la apolipoproteína B al receptor de LDL y aumentan los valores de colesterol de LDL circulante entre el 50 y el 100%. Se han identificado más de una decena de genes implicados en el metabolismo y el transporte de los lípidos, entre los que se incluyen los genes que codifican diversas apolipoproteínas (se trata de los componentes proteínicos de las lipoproteínas) (tabla 12-6). Además, varios genes cuyos productos proteínicos contribuyen a la inflamación se han asociado a la EC, lo que refleja el papel fundamental de la inflamación en la formación de las placas ateroscleróticas. El análisis funcional de estos genes está llevando a un mayor conocimiento y un tratamiento más eficaz de la EC.

Los factores ambientales, muchos de los cuales se modifican con facilidad, son también causas importantes de EC. Hay abundantes indicios epidemiológicos de que el consumo de

cigarrillos y la obesidad aumentan el riesgo de EC, mientras que el ejercicio y una alimentación baja en grasas saturadas lo reducen. De hecho, la reducción aproximada del 60% de la mortalidad ajustada para la edad debida a EC e ictus en Estados Unidos desde 1950 suele atribuirse al descenso del porcentaje de los adultos que consumen cigarrillos, al menor consumo de grasas saturadas, a la mejor atención sanitaria y al mayor énfasis en los factores de un estilo de vida sano como el ejercicio.

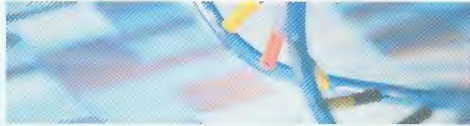
Otra forma de enfermedad cardíaca es la miocardiopatía, una anomalía del músculo cardíaco que lleva a un funcionamiento inadecuado del corazón. La miocardiopatía constituye una causa frecuente de insuficiencia cardíaca y provoca 10.000 muertes anuales aproximadamente en Estados Unidos. La miocardiopatía hipertrófica, una de las principales formas de la enfermedad, se caracteriza por engrosamiento (hipertrofia) de partes del ventrículo izquierdo y está presente nada menos que en 1 de cada 500 adultos. Alrededor de la mitad de los casos de miocardiopatía hipertrófica son familiares y están causados por mutaciones autosómicas dominantes de cualquiera de los múltiples genes que codifican los diversos componentes del sarcómero cardíaco. Los genes mutados con mayor frecuencia son los que codifican la cadena pesada de la miosina  $\beta$  (35% de los casos familiares), la proteína C de unión a la miosina (20% de los casos) y la troponina T (15% de los casos).

A diferencia de la forma hipertrófica de la miocardiopatía, la miocardiopatía dilatada, que está presente en 1 de cada 1.500 personas aproximadamente, consiste en el aumento de tamaño y la alteración de la contracción de los ventrículos. El resultado final es una alteración en la función de bombeo del corazón. Esta enfermedad es familiar en alrededor de una tercera parte de las personas afectadas; aunque las mutaciones autosómicas dominantes son las más frecuentes, las mutaciones también pueden ser ligadas al cromosoma X o mitocondriales. Los genes afectados por estas mutaciones codifican diversas proteínas citoesqueléticas, incluyendo la actina, la troponina cardíaca T, la desmina y los componentes del complejo distroglucano-sarcogluano. (Recuérdese del cap. 5 que las anomalías de las últimas proteínas también pueden causar distrofias musculares.)

También se han identificado mutaciones de varios genes que causan el síndrome del intervalo QT largo (LQT, del inglés *long Q-T*). El LQT describe el intervalo QT típicamente prolongado en el electrocardiograma de los individuos afectados, indicativo de repolarización cardíaca tardía. Este trastorno, que puede tener su origen en mutaciones hereditarias o en la exposición a fármacos que bloquean los canales del potasio, predispone a la persona afectada a arritmia cardíaca potencialmente mortal. Una forma autosómica dominante, denominada síndrome de Romano-Ward, puede estar causada por mutaciones de pérdida de función de los genes que codifican los canales del potasio (como *KCNQ1*, *KCNH2*, *KCNE1*, *KCNE2* o *KCNJ2*). Estas mutaciones retrasan la repolarización cardíaca. Como cabría esperar, se ha demostrado que las mutaciones de ganancia de función de varios de estos genes producen un intervalo QT corto. El síndrome de Romano-Ward también puede deberse a mutaciones de ganancia de función de los genes de los canales del sodio o el potasio (*SCN5A* y *CACNA1C*, respectivamente), que resultan en una corriente despolarizante prolongada. (En la tabla 12-7 se dan otros ejemplos de mutaciones que pueden causar LQT.)

Una forma autosómica recesiva del síndrome del LQT, denominada síndrome de Jervell-Lange-Nielsen, es menos





## COMENTARIO CLÍNICO 12-2

### Hipercolesterolemia familiar

La hipercolesterolemia familiar (HF) autosómica dominante es una causa importante de enfermedad cardíaca, ya que representa aproximadamente el 5% de los infartos de miocardio (IM) en las personas de menos de 60 años de edad. La HF es uno de los trastornos autosómicos dominantes más frecuentes: en la mayoría de las poblaciones estudiadas hasta la fecha, alrededor de 1 de cada 500 personas es un heterocigoto. Los valores de colesterol plasmático son aproximadamente el doble de lo normal (esto es, en torno a 300-400 mg/dl), lo que produce una aterosclerosis sustancialmente acelerada y la aparición de depósitos de colesterol característicos en la piel y los tendones llamados xantomas. Los datos obtenidos de cinco estudios pusieron de manifiesto que alrededor del 75% de los varones con HF desarrollaban enfermedad cardíaca y que el 50% sufrían un IM mortal antes de los 60 años de edad. Los porcentajes correspondientes a las mujeres son inferiores (45 y 15%, respectivamente), porque en general éstas desarrollan enfermedad cardíaca a una edad posterior a los varones.



Los xantomas (depósitos grasos), que aquí aparecen en los nudillos, suelen estar presentes en los pacientes con hipercolesterolemia familiar.

De acuerdo con las predicciones de Hardy-Weinberg (v. cap. 4), aproximadamente 1/1.000.000 nacimientos es homocigótico para el gen de la HF. Los homocigotos sufren una afectación mucho más grave, con valores de colesterol que oscilan entre 600 y 1.200 mg/dl. La mayoría de los homocigotos sufren IM antes de los 20 años de edad y se ha observado un IM a los 18 meses de edad. Sin tratamiento, la mayoría de los homocigotos para la HF mueren antes de los 30 años.

Todas las células necesitan colesterol como componente de la membrana plasmática. Pueden sintetizar su propio colesterol o, preferentemente, obtenerlo del ambiente extracelular, donde es transportado sobre todo por la lipoproteína de baja densidad (LDL). En un proceso denominado **endocitosis**, el colesterol unido a LDL se introduce en la célula a través de los receptores de LDL de la superficie celular. La HF tiene su origen en la reducción del número de receptores de LDL funcionales en las superficies celulares. Dado que la persona carece del número normal de receptores de LDL, la captación de colesterol se reduce y aumentan los valores de colesterol circulante.

Gran parte de lo que sabemos de la endocitosis se ha descubierto con el estudio de los receptores de LDL. El proceso de la endocitosis y el procesamiento de la LDL en la célula se describen en detalle en la figura. Estos procesos resultan en una regulación ajustada de los valores de colesterol en el interior de la célula e influyen también en la concentración de colesterol circulante.

La clonación del gen del receptor de LDL (*LDLR*) en 1984 fue un paso fundamental para comprender exactamente el modo en que los defectos del receptor de LDL causan HF. Este gen, situado en el cromosoma 19, tiene 45 kb de longitud y consta de 18 exones y 17 intrones. Se han identificado

más de 900 mutaciones diferentes, dos tercios de las cuales son sustituciones de sentido erróneo y finalizadoras. La mayor parte de las mutaciones restantes son inserciones y deleciones, muchas de las cuales surgen de entrecruzamientos desiguales (v. caps. 5 y 6) que tienen lugar entre secuencias de repeticiones de *Alu* (v. cap. 2) distribuidas por todo el gen. Las mutaciones de *LDLR* pueden dividirse en cinco grandes clases en función de sus efectos en la actividad del receptor:

- Las mutaciones de clase I de *LDLR* dan lugar a una ausencia de producto proteínico detectable. Así, los heterocigotos sólo producirían la mitad del número normal de receptores de LDL.
- Las mutaciones de clase II dan lugar a la producción del receptor de LDL, pero alterado hasta tal punto que no puede abandonar el retículo endoplásmico y termina por degradarse.
- Las mutaciones de clase III producen un receptor de LDL que es capaz de migrar a la superficie celular pero no puede unirse normalmente a la LDL.
- Las mutaciones de clase IV, que son comparativamente raras, producen receptores normales excepto en que no migran específicamente a depresiones revestidas y, por tanto, no pueden transportar LDL a la célula.
- Las mutaciones de clase V producen un receptor de LDL que no puede separarse de la partícula de LDL después de introducirse en la célula. El receptor es incapaz de volver a la superficie celular y se degrada.

Cada clase de mutación reduce el número de receptores de LDL eficaces, lo que desemboca en una reducción de la captación de LDL y de ahí en valores elevados de colesterol circulante. El número de receptores eficaces está reducido a la mitad aproximadamente en los heterocigotos para la HF y los homocigotos no cuentan prácticamente con ningún receptor de LDL funcional.

Conocer los defectos que provocan HF ha ayudado a desarrollar tratamientos eficaces para el trastorno. La reducción del colesterol alimentario (principalmente disminuyendo la ingestión de grasas saturadas) sólo tiene efectos moderados en los valores de colesterol en los heterocigotos para la HF. Dado que el colesterol se reabsorbe en el intestino y luego se recicla a través del hígado (donde tiene lugar la mayor parte de la síntesis del colesterol), los valores de colesterol sérico pueden reducirse con la administración de resinas absorbentes de ácido biliar como la colestiramina. El colesterol absorbido se excreta. Es interesante que la menor recirculación desde el intestino cause que las células hepáticas formen receptores de LDL adicionales, lo que reduce las concentraciones de colesterol circulante. No obstante, la disminución del colesterol intracelular también estimula la síntesis de colesterol por las células hepáticas, así que la reducción total del LDL plasmático sólo es del 15-20% aproximadamente. Este tratamiento es mucho más eficaz cuando se combina con una estatina (p. ej., lovastatina, pravastatina), que reducen la síntesis del colesterol mediante la inhibición de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa. La disminución de la síntesis provoca una mayor producción de receptores de LDL. A menudo, cuando estos tratamientos se utilizan en combinación, los valores de colesterol sérico de los heterocigotos para la HF pueden descender hasta valores casi normales.

El cuadro es menos alentador para los homocigotos para la HF. Los tratamientos mencionados pueden potenciar la eliminación del colesterol y reducir su síntesis, pero en los homocigotos son bastante ineficaces porque estas personas tienen pocos receptores de LDL o ninguno. El trasplante hepático, que ofrece hepatocitos con receptores de LDL normales, ha tenido éxito en algunos casos, pero muchas veces esta opción está limitada por la falta de donantes. El intercambio de plasma, llevado a cabo cada una o dos semanas, combinado con un tratamiento farmacológico, puede reducir los valores de colesterol en un 50% aproximadamente. No obstante, es difícil continuar con este tratamiento durante períodos prolongados. La terapia génica con células somáticas, en la cual se introducen hepatocitos con genes normales del receptor de LDL en la circulación portal, se está probando en estos momentos. Con el tiempo podría resultar un tratamiento eficaz para los homocigotos para la HF.

La historia de la HF ilustra el modo en que la investigación médica ha realizado contribuciones importantes tanto al conocimiento de la biología celular básica como a los avances del tratamiento clínico. El proceso de

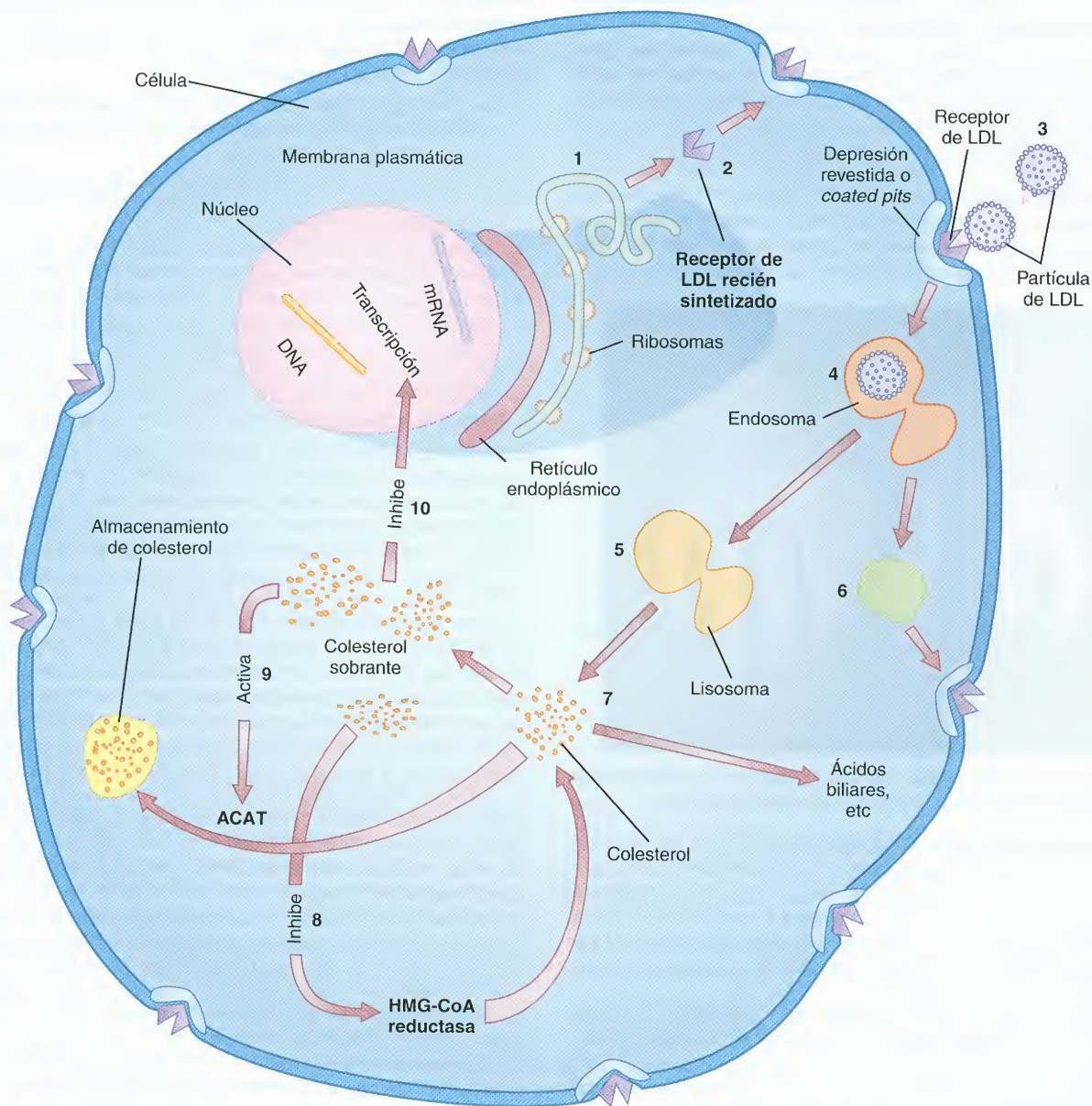


## COMENTARIO CLÍNICO 12-2

### Hipercolesterolemia familiar (cont.)

endocitosis mediada por receptor, elucidado en gran parte por el estudio de los defectos del receptor de LDL, tiene una significación fundamental para los procesos celulares de todo el cuerpo. De igual modo, esta investigación,

al clarificar cómo pueden modificarse la síntesis y la captación del colesterol, ha conducido a mejoras significativas del tratamiento de esta importante causa de enfermedad cardíaca.



Proceso de la endocitosis mediada por receptor. 1, Los receptores de la lipoproteína de baja densidad (LDL), que son glucoproteínas, se sintetizan en el retículo endoplásmico de la célula. 2, Atraviesan el aparato de Golgi hasta la superficie celular, donde parte del receptor sobresale de la célula. 3, El receptor de LDL se une a la partícula de LDL circulante y la introduce en las depresiones de la superficie celular denominadas depresiones revestidas o *coated pits* (así llamadas porque están revestidas de una proteína denominada clatrina). 4, La depresión revestida se invagina, introduciendo la partícula LDL en la célula. 5, Una vez dentro de la célula, la partícula de LDL se separa del receptor, es captada por un lisosoma y es descompuesta en sus componentes por enzimas lisosómicas. 6, El receptor de LDL vuelve a la superficie celular para fijar otra partícula de LDL. Cada receptor de LDL realiza este ciclo cada diez minutos aproximadamente, aun cuando no esté ocupado por una partícula de LDL. 7, El colesterol libre es liberado del lisosoma para incorporarse a las membranas celulares o metabolizarse en ácidos biliares o esteroides. El colesterol sobrante puede almacenarse en la célula en forma de éster de colesterol o ser eliminado asociándose a lipoproteína de alta densidad (HDL). 8, Cuando suben los valores de colesterol de la célula, la síntesis de colesterol celular se reduce mediante la inhibición de la enzima limitante HMG-CoA reductasa. 9, El aumento de los valores de colesterol también incrementa la actividad de la acil-coenzima A: colesterol aciltransferasa (ACAT), una enzima que modifica el colesterol para su almacenamiento en forma de ésteres de colesterol. 10, Además, el número de receptores de LDL se reduce, disminuyendo la velocidad de transcripción del propio gen del receptor de LDL. Esto reduce la captación de colesterol.



TABLA 12-6

Genes de la lipoproteína que contribuyen al riesgo de enfermedad coronaria

Gen	Ubicación cromosómica	Función del producto proteínico
Apolipoproteína A-I	11q	Componente de la HDL, cofactor de la LCAT
Apolipoproteína A-IV	11q	Componente de los quilomicrones y HDL; puede influir en el metabolismo de la HDL
Apolipoproteína C-III	11q	Variación alélica asociada a hipertrigliceridemia
Apolipoproteína B	2p	Ligando para el receptor de LDL; implicada en la formación de VLDL, LDL, IDL y quilomicrones
Apolipoproteína D	2p	Componente de la HDL
Apolipoproteína C-I	19q	Activación de la LCAT
Apolipoproteína C-II	19q	Activación de la lipoproteína ligasa
Apolipoproteína E	19q	Ligando para el receptor de LDL
Apolipoproteína A-II	1p	Componente de la HDL
Receptor de LDL	10p	Captación de partículas de LDL circulantes
Lipoproteína(a)	6q	Transporte del colesterol
Lipoproteína lipasa	8p	Hidrólisis de los lípidos de lipoproteína
Triglicérido hepático	15q	Hidrólisis de los lípidos de lipoproteína
LCAT	16q	Esterificación del colesterol
Proteína de transferencia del éster de colesterol	16q	Facilita la transferencia de los ésteres y fosfolípidos del colesterol entre lipoproteínas

*HDL, lipoproteína de alta densidad; IDL, lipoproteína de densidad intermedia; LCAT, lecitina colesterol acetiltransferasa; LDL, lipoproteína de baja densidad; VLDL, lipoproteína de muy baja densidad.*

*Adaptado, en parte, de King RA, Rotter JJ, eds. The Genetic Basis of Common Diseases. 2.ª ed. Nueva York: Oxford University Press; 2002.*

frecuente que el síndrome de Romano-Ward pero está asociada a un intervalo QT más largo, a una mayor incidencia de muerte súbita cardíaca y a sordera neurosensorial. El síndrome está causado por mutaciones de *KCNQ1* o *KCNE1*. Dado que el síndrome del LQT puede ser difícil de diagnosticar con exactitud, se emplean marcadores ligados y detección de mutaciones para ofrecer un diagnóstico más exacto de los miembros de la familia afectados. Además, la identificación de los genes causantes de enfermedad y sus productos proteínicos está sirviendo de orientación para el desarrollo de tratamientos farmacológicos para activar los canales iónicos codificados. Puesto que las arritmias cardíacas representan la mayoría de las 300.000 muertes cardíacas súbitas que se producen todos los años en Estados Unidos, un mejor conocimiento de los defectos genéticos subyacentes a la arritmia tiene una significación considerable para la salud pública.

**La enfermedad cardíaca se agrega en las familias. Esta agregación es especialmente fuerte si la edad de inicio es temprana y hay varios familiares afectados. Se han identificado genes específicos para algunos subconjuntos de familias con enfermedad cardíaca y los cambios del estilo de vida (ejercicio, alimentación, evitación del tabaco) pueden modificar los riesgos de padecer la enfermedad de manera perceptible.**

### Ictus

El ictus, que alude al daño cerebral causado por una pérdida súbita y prolongada de irrigación sanguínea del cerebro, puede deberse a obstrucción arterial (ictus isquémico, que representa el 80% de los casos de ictus) o a rotura de una arteria (ictus hemorrágico). Esta enfermedad es la tercera causa principal de mortalidad en Estados Unidos, con unas 150.000 muertes al año. Al igual que en la enfermedad cardíaca, los ictus se agrupan en familias: el riesgo de sufrir un ictus se multiplica por dos o por tres si un progenitor ha sufrido un ictus. El estudio de gemelos más amplio llevado a cabo hasta la fecha reveló que las tasas de concordancia para la muerte por ictus en gemelos MC y DC eran del 10 y el 5%, respectivamente. Estas cifras indican que los genes podrían influir en la susceptibilidad a esta enfermedad.

El ictus es una consecuencia conocida de varios trastornos monogénicos, entre los que se incluyen la drepanocitosis (v. cap. 3), la MELAS (miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica e ictus, un trastorno descrito en el cap. 5) y arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL, un trastorno que se caracteriza por ictus recidivante y demencia, y que tiene su origen en mutaciones del gen *NOTCH3*). Dado que los coágulos sanguíneos son una causa frecuente de ictus, se espera que las mutaciones de los genes que codifican factores de coagulación podrían afectar a la susceptibilidad al ictus. Por



TABLA 12-7

Ejemplos de subtipos mendelianos de trastornos complejos\*

Subtipo mendeliano	Proteína (gen)	Consecuencia de la mutación
<b>Enfermedad cardíaca</b>		
Hipercolesterolemia familiar	Receptor de LDL ( <i>LDLR</i> )	Valor elevado de LDL
Enfermedad de Tangier	Casete de unión a ATP ( <i>ABC1</i> )	Valor reducido de HDL
ApoB-100 defectuoso familiar	Apolipoproteína B ( <i>APOB</i> )	Valor elevado de LDL
Miocardiopatía dilatada familiar	Troponina T cardíaca ( <i>TNNT2</i> )	Generación de fuerza reducida por el sarcómero
	Cadena pesada de la miosina $\beta$ cardíaca ( <i>MYH7</i> )	Generación de fuerza reducida por el sarcómero
	Sarcoglucano $\beta$ ( <i>SGCB</i> )	Desestabilización del sarcolema y la transducción de señal
	Sarcoglucano $\delta$ ( <i>SGCD</i> )	Desestabilización del sarcolema y la transducción de señal
	Distrofina	Desestabilización del sarcolema en los miocitos cardíacos
Miocardiopatía hipertrófica familiar	Cadena pesada de la miosina $\beta$ cardíaca ( <i>MYH7</i> )	Generación de fuerza reducida por el sarcómero
	Troponina T cardíaca ( <i>TNNT2</i> )	Generación de fuerza reducida por el sarcómero
	Proteína C de unión a la miosina ( <i>MYBPC</i> )	Generación de fuerza reducida por el sarcómero
Síndrome del intervalo QT largo	Subunidad $\alpha$ del canal del potasio cardíaco ( <i>LQT1, KCNQ1</i> )	Intervalo QT prolongado en el electrocardiograma, arritmia
	Subunidad $\alpha$ del canal del potasio cardíaco ( <i>LQT2, KCNQ2</i> )	Intervalo QT prolongado en el electrocardiograma, arritmia
	Canal del sodio cardíaco ( <i>LQ3, SCN5A</i> )	Intervalo QT prolongado en el electrocardiograma, arritmia
	Proteína de anclaje de la anquirina B ( <i>LQT4, ANK2</i> )	Intervalo QT prolongado en el electrocardiograma, arritmia
	Subunidad $\beta$ del canal del potasio cardíaco ( <i>LQT5, KCNE1</i> )	Intervalo QT prolongado en el electrocardiograma, arritmia
	Subunidad $\beta$ del canal del potasio cardíaco ( <i>LQT6, KCNE2</i> )	Intervalo QT prolongado en el electrocardiograma, arritmia
<b>Hipertensión</b>		
Síndrome de Liddle	Subunidades del canal del sodio epitelial renal ( <i>SCNN1B, SCNN1G</i> )	Hipertensión grave, renina baja y supresión de la aldosterona
Síndrome de Gordon	Genes de la cinasa <i>WNK1</i> o <i>WNK4</i>	Valor elevado de potasio sérico y reabsorción elevada de la sal renal
Aldosteronismo remediable con glucocorticoides	Fusión de los genes que codifican la aldosterona sintasa y la esteroide 11 $\beta$ -hidroxilasa	Hipertensión de inicio temprano con supresión de la renina plasmática y valores de aldosterona normales o elevados
Síndrome del exceso aparente de mineralocorticoides	11 $\beta$ -Hidroxiesteroide deshidrogenasa ( <i>11<math>\beta</math>-HSD2</i> )	Hipertensión de inicio temprano, valores bajos de potasio y renina, aldosterona baja
<b>Diabetes</b>		
MODY1	Factor nuclear hepatocítico 4 $\alpha$ ( <i>HNF4A</i> )	Secreción reducida de insulina
MODY2	Glucocinasa ( <i>GCK</i> )	Alteración del metabolismo de la glucosa que produce hiperglucemia no progresiva leve
MODY3	Factor nuclear hepatocítico 1 $\alpha$ ( <i>HNF1A</i> )	Secreción reducida de insulina
MODY4	Factor activador de la insulina 1 ( <i>IPF1</i> )	Transcripción reducida del gen de la insulina
MODY5	Factor nuclear hepatocítico 1 $\beta$ ( <i>HNF1B</i> )	La disfunción de las células $\beta$ provoca una secreción reducida de insulina
MODY6	Factor de transcripción neuroD ( <i>NEUROD1</i> )	Secreción reducida de insulina
<b>Enfermedad de Alzheimer</b>		
Enfermedad de Alzheimer familiar	Proteína precursora $\beta$ -amiloide	Alteración de los sitios de segmentación de la proteína precursora $\beta$ , lo que da lugar a fragmentos amiloides más largos

(Continúa)



TABLA 12-7

Ejemplos de subtipos mendelianos de trastornos complejos\* (Cont.)

Subtipo mendeliano	Proteína (gen)	Consecuencia de la mutación
	Presenilina 1 ( <i>PS1</i> )	Alteración de los sitios de segmentación de la proteína precursora $\beta$ , lo que da lugar a fragmentos amiloides más largos
	Presenilina 2 ( <i>PS2</i> )	Alteración de los sitios de segmentación de la proteína precursora $\beta$ , lo que da lugar a fragmentos amiloides más largos
<b>Enfermedad de Parkinson</b>		
Enfermedad de Parkinson familiar (autosómica dominante)	Sinucleína $\alpha$ ( <i>PARK1</i> , <i>SNCA</i> )	Formación de agregados de sinucleína $\alpha$
Enfermedad de Parkinson familiar (autosómica recesiva)	Parkina: E3 ubiquitil ligasa, que se cree ubiquitina la sinucleína $\alpha$ ( <i>PARK2</i> )	Degradación comprometida de la sinucleína $\alpha$
Enfermedad de Parkinson familiar (autosómica dominante)	Ubiquitina C-hidrolasa-L1 ( <i>PARK5</i> )	Acumulación de sinucleína $\alpha$
<b>Esclerosis lateral amiotrófica</b>		
(enfermedad de Lou Gehrig)		
Esclerosis lateral amiotrófica familiar	Superóxido dismutasa 1 ( <i>SOD1</i> )	Ganancia de función neurotóxica
Esclerosis lateral amiotrófica juvenil	Alsina ( <i>ALS1</i> )	Presunta pérdida de función
<b>Epilepsia</b>		
Epilepsia benigna neonatal, tipos 1 y 2	Canales del potasio activados con voltaje ( <i>KCNQ2</i> y <i>KCNQ3</i> , respectivamente)	La corriente M reducida aumenta la excitabilidad neuronal
Epilepsia generalizada con convulsiones febriles más tipo 1	Subunidad $\beta 1$ del canal del potasio ( <i>SCN1B</i> )	Persistencia de la corriente de sodio que provoca hiperexcitabilidad neuronal
Epilepsia nocturna del lóbulo frontal autosómica dominante	Subunidades del receptor de la acetilcolina nicotínica neuronal ( <i>CHRNA4</i> y <i>CHRNA2</i> )	Excitabilidad neuronal elevada en respuesta a la estimulación colinérgica
Epilepsia generalizada con convulsiones febriles más tipo 3	Receptor GABA <sub>A</sub> ( <i>GABRG2</i> )	Pérdida de inhibición sináptica que provoca excitabilidad neuronal

\*En la tabla 8-2 se dan los genes implicados en otras enfermedades, incluyendo la pérdida auditiva y la ceguera. Esta tabla no pretende ofrecer una lista exhaustiva de genes, en los artículos de revisión citados al final del capítulo 12 se describen otros genes.

HDL, lipoproteína de alta densidad; LDL, lipoproteína de baja densidad; MODY, diabetes del adulto de inicio juvenil.

ejemplo, las deficiencias hereditarias de proteína C y proteína S, ambas inhibidores de la coagulación, están asociadas a un mayor riesgo de ictus, sobre todo en los niños. Una mutación específica del factor de coagulación V, el alelo del factor V de Leiden, causa resistencia a la proteína C activada y, por tanto, produce una mayor susceptibilidad a la coagulación. La heterocigosidad para este alelo, que está presente en aproximadamente el 5% de los individuos de raza blanca, multiplica por siete el riesgo de trombosis venosa (coágulos). En los homocigotos, el riesgo se multiplica por 100. No obstante, los indicios de una relación entre el alelo del factor V de Leiden y el ictus son contradictorios.

Además de los antecedentes familiares y de genes concretos, se conocen varios factores que incrementan el riesgo de ictus. Entre éstos se incluyen la hipertensión, la obesidad, la aterosclerosis, la diabetes y el tabaquismo.

El ictus, que se agrupa en familias, está asociado a varios trastornos monogénicos y a algunos trastornos hereditarios de la coagulación.

### Hipertensión

La hipertensión sistémica, que tiene una prevalencia mundial de aproximadamente el 27%, es un factor de riesgo clave de enfermedad cardíaca, ictus y enfermedad renal. Estudios de las correlaciones entre la presión arterial de las familias arrojaron estimaciones de la heredabilidad de en torno al 20-40% para la presión arterial tanto sistólica como diastólica. Las estimaciones de la heredabilidad basadas en estudios de gemelos tienden a ser más elevadas (alrededor del 60%) y pueden estar infladas debido a las mayores similitudes de los ambientes de los gemelos MC en comparación con los gemelos DC. El hecho de que las estimaciones de la heredabilidad sean sustancialmente inferiores al 100% indica que los factores ambientales también deben ser causas significativas de variación de la presión arterial. Los factores de riesgo ambientales más importantes de la hipertensión son ingestión elevada de sodio, actividad física reducida, estrés psicosocial y obesidad (como se comenta más tarde, el último factor está influido a su vez por los genes y el entorno).



La regulación de la presión arterial es un proceso muy complejo en el que influyen numerosos sistemas fisiológicos, incluyendo diferentes aspectos de la actividad renal, el transporte iónico celular, el tono vascular y el funcionamiento cardíaco. Debido a esta complejidad, en la actualidad muchas investigaciones se centran en componentes específicos que podrían influir en la variación de la presión arterial, como el sistema de la renina y la angiotensina (fig. 12-5) —implicado en la reabsorción del sodio y la vasoconstricción—, vasodilatadores como el óxido nítrico y el sistema de la calicreína-quinina y sistemas de transporte iónico como el contratransporte de la aducina y el sodio-litio. Es muy probable que estos factores individuales estén bajo el control de cifras inferiores de genes que la propia presión arterial, lo que simplifica la tarea de identificar los genes y su papel en la regulación de la presión arterial. Por ejemplo, estudios de ligamiento y asociación han permitido identificar varios genes implicados en el sistema de la renina y la angiotensina (p. ej., los genes que codifican el angiotensinógeno, la enzima de conversión de la angiotensina (ACE, del inglés *angiotensin-converting enzyme*) de tipo 1 y el receptor de la angiotensina II de tipo 1) en la aparición de hipertensión.

Un pequeño porcentaje de los casos de hipertensión son consecuencia de trastornos monogénicos raros como el síndrome de Liddle (aldosterona plasmática baja e hipertensión causada por mutaciones que alteran el canal del sodio epitelial ENaC) y el síndrome de Gordon (hipertensión, valor elevado de potasio sérico y reabsorción elevada de la sal renal por causa de mutaciones de los genes de la cinasa *WNK1* o *WNK4*); en la tabla 12-7 se hallarán ejemplos adicionales. Se han identificado más de 20 genes que pueden provocar formas heredi-

tarias raras de hipertensión y todos afectan a la reabsorción del agua y la sal por el riñón, que a su vez afecta al volumen de sangre y a la presión arterial. Se espera que el aislamiento y el estudio de estos genes permita la identificación de los factores genéticos subyacentes a la hipertensión esencial\*.

Los escáneres genómicos a gran escala, realizados en humanos y en animales de experimentación como ratones y ratas, han intentado identificar loci de rasgos cuantitativos (v. cuadro 12-1) que podrían subyacer a la hipertensión esencial. Estos estudios han identificado varias regiones en las cuales las puntuaciones LOD (v. cap. 8) ofrecen confirmación estadística de la presencia de genes que influyen en la susceptibilidad a la hipertensión y, en algunos casos, varios estudios han señalado la misma región genómica. Estos resultados podrían ayudar a localizar exactamente genes específicos subyacentes a la susceptibilidad a la hipertensión esencial.

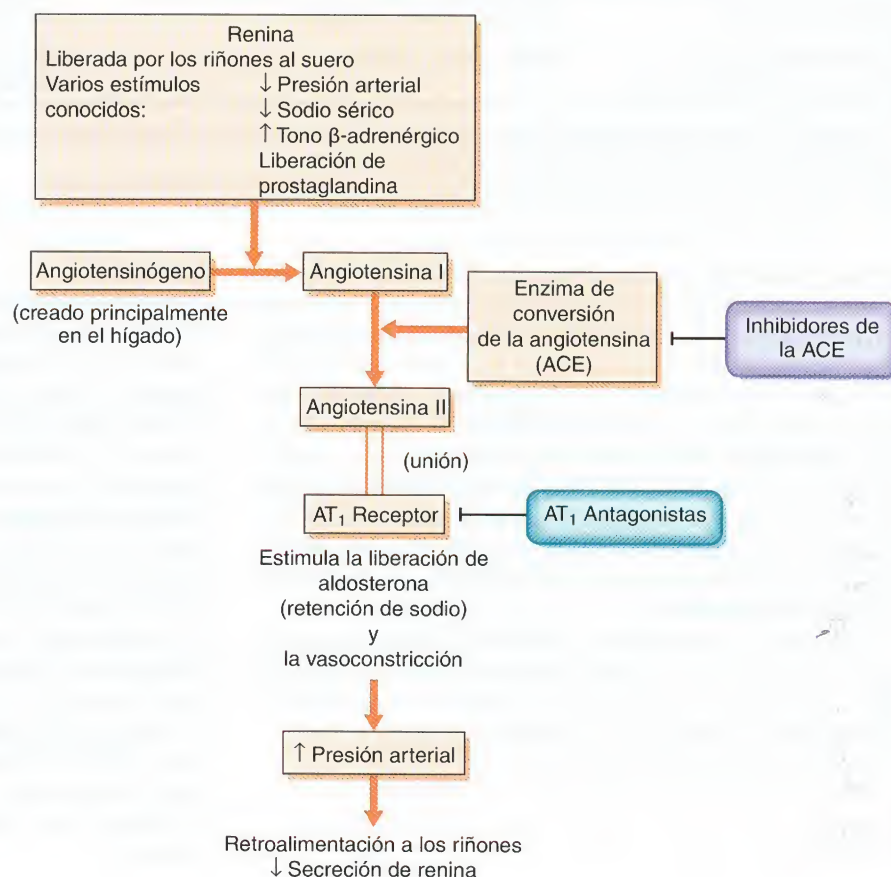
**Las estimaciones de la heredabilidad de la presión arterial sistólica y diastólica oscilan entre el 20 y el 40%. Se han identificado varios genes responsables de síndromes raros de hipertensión y los estudios de asociación genómica han identificado regiones que podrían contener genes subyacentes a la susceptibilidad a la hipertensión esencial. Otros factores de riesgo de hipertensión son la ingestión elevada de sodio, la falta de ejercicio, el estrés psicosocial y la obesidad.**

\*El término «esencial» se refiere al 95% de los casos de hipertensión que no están causados por una mutación o síndrome conocidos.

**FIGURA 12-5**

Sistema de la renina, la angiotensina y la aldosterona. ↑, elevación; ↓, reducción; AT<sub>1</sub>, receptor de la angiotensina de tipo II 1.

(Modificado de King RA, Rotter JJ, Motulsky AG, eds. *The Genetic Basis of Common Diseases*. Nueva York: Oxford University Press; 1992.)





## Cáncer

El cáncer es la segunda causa de muerte más importante en Estados Unidos, aunque se calcula que pronto podría desbancar a la enfermedad cardíaca en la primera posición. Está demostrado que los principales tipos de cáncer (p. ej., de mama, de colon, prostático, ovárico) se agrupan en gran medida en familias. Esto se debe tanto a los genes comunes como a los factores ambientales compartidos. Aunque se han aislado numerosos genes cancerosos, los factores ambientales también desempeñan un papel importante en la etiología del cáncer al inducir mutaciones somáticas. En concreto, se estima que el tabaquismo está en el origen de una tercera parte de todos los casos de cáncer en los países desarrollados, lo que lo convierte en la causa de cáncer conocida más importante. La alimentación (esto es, las sustancias cancerígenas y la ausencia de componentes «anticancerosos» como la fibra, la fruta y la verdura) es otra de las principales causas de cáncer y también puede representar nada menos que una tercera parte de los casos. Se calcula que en torno al 15% de los casos de cáncer de todo el mundo están causados principalmente por agentes infecciosos (p. ej., el virus del papiloma humano para el cáncer de cuello uterino, la hepatitis B y C para el cáncer de hígado). Dado que la genética del cáncer ya se trató en el capítulo 11, aquí nos centraremos en los factores genéticos y ambientales que influyen en la susceptibilidad a algunos de los cánceres más comunes.

### Cáncer de mama

El cáncer de mama es el segundo cáncer diagnosticado con mayor frecuencia (después del cáncer de piel) en las mujeres, y afecta aproximadamente al 12% de las mujeres norteamericanas que llegan a los 85 años de edad. En el año 2008 se diagnosticó aproximadamente a 180.000 mujeres norteamericanas y cada año mueren en torno a 40.000 mujeres por esta enfermedad. El cáncer de mama era la principal causa de muerte en las mujeres, pero lo ha superado el cáncer de pulmón. También puede darse en los varones, con una prevalencia durante toda la vida unas 100 veces inferior a la de las mujeres. La agregación familiar del cáncer de mama se conoce desde hace siglos y ya la describieron médicos de la antigua Roma. Si una mujer tiene un familiar de primer grado afectado, su riesgo de desarrollar cáncer de mama se dobla. El riesgo aumenta más aún con otros familiares afectados y asciende si éstos desarrollaron cáncer a una edad relativamente temprana (antes de los 45 años).

En estos momentos se conocen varios genes que predisponen a las mujeres a desarrollar cáncer de mama hereditario. Los más importantes son *BRCA1* y *BRCA2*, dos genes que intervienen en la reparación del DNA (v. cap. 11). Las mutaciones de la línea germinal de los genes *TP53* y *CHK2* pueden causar síndrome de Li-Fraumeni, que predispone al cáncer de mama. La enfermedad de Cowden, un raro trastorno autosómico dominante que cursa con múltiples hamartomas y cáncer de mama, está causado por mutaciones del gen inhibidor tumoral *PTEN* (v. cap. 11). La ataxia-telangiectasia, un trastorno autosómico recesivo provocado por la reparación defectuosa del DNA, incluye el cáncer de mama en su forma de presentación. Las mutaciones de los genes reparadores del DNA *MSH2* y *MLH1*, que producen cáncer colorrectal hereditario no po-

lipósico (HNPCC), también confieren un riesgo elevado de cáncer de mama. A pesar de la significación de estos genes, es necesario hacer hincapié en que más del 90% de los casos de cáncer de mama no se heredan en forma de enfermedades mendelianas.

Se conocen varios factores ambientales que incrementan el riesgo de desarrollar cáncer de mama. Éstos incluyen la nuliparidad (no haber tenido nunca hijos), tener el primer hijo después de los 30 años de edad, una alimentación con un alto contenido en grasas, el consumo de alcohol y la estrogenerapia reconstitutiva.

### Cáncer colorrectal

Se estima que 1 de cada 20 norteamericanos sufrirá cáncer colorrectal y que alrededor de una tercera parte de los afectados morirán por la enfermedad. Con unos 150.000 casos nuevos y 50.000 muertes en Estados Unidos en el año 2008, el cáncer colorrectal es el segundo cáncer que más muertes causa al año, detrás sólo del cáncer de pulmón. Como el cáncer de mama, se agrupa en familias; el agrupamiento familiar de este tipo de cáncer se observó en la literatura médica ya en 1881. El riesgo de cáncer colorrectal de las personas con un familiar de primer grado afectado es de dos o tres veces superior que el de la población general.

Como se dijo en el capítulo 11, el cáncer de colon familiar puede ser consecuencia de mutaciones del gen inhibidor tumoral APC o de uno de varios genes reparadores de los errores de emparejamiento del DNA (HNPCC). Otra causa hereditaria de cáncer de colon, menos frecuente, es el síndrome de Peutz-Jeghers autosómico dominante. Alrededor de la mitad de los casos de Peutz-Jeghers tienen su causa en mutaciones del gen inhibidor tumoral *STK11*, que codifica una proteincinasa. La poliposis intestinal juvenil, una enfermedad autosómica dominante que se define por la presencia de 10 o más pólipos antes de la edad adulta, puede estar causada por mutaciones de *SMAD4* (v. cap. 11), *BMPRA1* (un gen receptor serina-treonincinasa) o, en casos infrecuentes, *PTEN*. Las mutaciones de *PTEN* también pueden causar enfermedad de Cowden, que, además de tumores de mama, a menudo cursa con pólipos en el tubo intestinal.

Al igual que en el cáncer de mama, la mayoría de los casos de cáncer de colon (>90%) no se heredan en forma de trastornos mendelianos y probablemente están causados por una compleja interacción de alteraciones genéticas hereditarias y somáticas y factores ambientales. Los últimos factores de riesgo incluyen la falta de actividad física y una alimentación con un alto contenido en grasa y un bajo contenido en fibra.

### Cáncer de próstata

El cáncer de próstata es el segundo cáncer más diagnosticado en los varones (después del cáncer de piel), con aproximadamente 185.000 casos nuevos al año en Estados Unidos. El cáncer de próstata sólo está por detrás del cáncer de pulmón como causa de muerte por cáncer en los varones y causó más de 29.000 muertes en el año 2008. Tener un familiar de primer grado afectado multiplica el riesgo de desarrollar cáncer de próstata por dos o tres. Se estima que en torno al 5-10% de los casos de cáncer de próstata se deben a mutaciones hereditarias.



La edad de inicio, relativamente tardía, de la mayor parte de los casos de cáncer de próstata (mediana: 72 años) dificulta especialmente el análisis genético. No obstante, se ha observado pérdida de heterocigosidad (v. cap. 11) en varias regiones genómicas en células tumorales prostáticas, lo cual posiblemente indique la presencia de alteraciones genéticas en estas regiones. Además, escáneres genómicos han indicado que varias regiones cromosómicas podrían contener genes de susceptibilidad al cáncer de próstata. Una de estas regiones, 8q24, se ha asociado a un riesgo significativamente elevado de cáncer de próstata en varias poblaciones. El gen *RNASEL* también se ha asociado al riesgo de cáncer de próstata en varios estudios. El producto de este gen, la ribonucleasa L, regula la proliferación celular y la apoptosis. Las mutaciones de *RNASEL* representan un pequeño porcentaje de los casos de cáncer de próstata familiar.

Los factores de riesgo no genéticos de cáncer de próstata podrían incluir una alimentación con un alto contenido en grasas. Dado que normalmente el cáncer de próstata progresa lentamente y dado que puede detectarse mediante exploración digital y mediante la prueba de detección del antígeno específico de la próstata (PSA), en general es posible prevenir las metástasis mortales.

**Los cánceres más comunes tienen componentes genéticos. Los riesgos de recurrencia tienden a ser superiores si hay varios familiares afectados y si éstos desarrollaron el cáncer a una edad temprana. Se han descubierto genes específicos que causan cáncer de colon, mama y próstata hereditario en algunas familias.**

### Diabetes mellitus

Al igual que los otros trastornos descritos en este capítulo, la etiología de la diabetes mellitus es compleja y no se conoce del todo. Sin embargo, se están produciendo progresos en el conocimiento de la base genética de este trastorno, que constituye la causa principal de ceguera adulta, insuficiencia renal y amputación de la extremidad inferior y una causa importante de enfermedad cardíaca e ictus. Un avance importante fue el reconocimiento de que la diabetes mellitus es en realidad un grupo heterogéneo de trastornos, todos caracterizados por una glucosa plasmática elevada. Aquí nos centraremos en los tres tipos principales de diabetes, la diabetes de tipo 1 (anteriormente denominada diabetes mellitus insulino dependiente o IDDM, del inglés *insulin-dependent diabetes mellitus*), la diabetes de tipo 2 (anteriormente denominada diabetes mellitus no insulino dependiente o NIDDM, del inglés *non-insulin-dependent diabetes mellitus*) y la diabetes del adulto de inicio juvenil (MODY, del inglés *maturity-onset diabetes of the young*).

#### Diabetes de tipo 1

La diabetes de tipo 1, que se caracteriza por infiltración del páncreas por células T y destrucción de las células  $\beta$  productoras de insulina, suele manifestarse (aunque no siempre) antes de los 40 años de edad. Los pacientes con diabetes de tipo 1 necesitan insulina exógena para vivir. Además de la infiltración del páncreas por células T, se forman autoanticuerpos contra las células pancreáticas, la insulina y enzimas como

el ácido glutámico y la descarboxilasa; estos autoanticuerpos pueden observarse mucho antes de la aparición de los síntomas clínicos. Estos signos, junto con la fuerte asociación entre la diabetes de tipo 1 y la presencia de varios alelos del antígeno leucocitario humano (HLA) de clase II, indican que se trata de una enfermedad autoinmune.

Los hermanos de las personas con diabetes de tipo 1 tienen un riesgo muy elevado: aproximadamente del 6%, frente al riesgo de entre el 0,3 y el 0,5% de la población general. El riesgo de recurrencia también es elevado en caso de un progenitor afectado, aunque este riesgo varía en función del sexo del progenitor afectado. El riesgo de los hijos de madres diabéticas es de sólo el 1-3%, pero asciende hasta el 4-6% en los hijos de padres diabéticos. (Dado que la diabetes de tipo 1 afecta a varones y mujeres en proporciones aproximadamente iguales en la población general, esta diferencia del riesgo no concuerda con el modelo del umbral específico por sexo para los rasgos multifactoriales.) Estudios de gemelos ponen de manifiesto que el riesgo empírico de los gemelos MC de pacientes con diabetes de tipo 1 oscila entre el 30 y el 50%. En cambio, la tasa de concordancia para los gemelos DC se sitúa entre el 5 y el 10%. El hecho de que la diabetes de tipo 1 no concuerda al 100% en gemelos idénticos indica que los factores genéticos no son los únicos responsables del trastorno. Hay indicios de que infecciones víricas concretas contribuyen a causar diabetes de tipo 1 al menos en algunas personas, posiblemente mediante la activación de una respuesta autoinmunitaria.

La asociación de alelos específicos de HLA de clase II y diabetes de tipo 1 se ha estudiado extensamente y se estima que los loci de HLA representan en torno al 40-50% de la susceptibilidad genética a la diabetes de tipo 1. Aproximadamente el 95% de las personas de raza blanca con diabetes de tipo 1 presentan los alelos *HLA DR3* o *DR4*, que sólo están presentes en alrededor del 50% de la población general de raza blanca. Si un probando afectado y un hermano son heterocigóticos para los alelos *DR3* y *DR4*, el riesgo del hermano de desarrollar diabetes de tipo 1 es de casi el 20% (esto es, unas 40 veces más alto que el de la población general). Esta asociación puede ser en parte reflejo de un desequilibrio de ligamiento entre los alelos del locus *DR* y los del locus *HLA-DQ*. La ausencia de ácido aspártico en la posición 57 del polipéptido *DQ* está estrechamente asociada a una susceptibilidad a diabetes de tipo 1; de hecho, quienes no tienen este aminoácido en la posición 57 (y son homocigóticos para un aminoácido distinto) tienen una probabilidad 100 veces mayor de desarrollar diabetes de tipo 1. La sustitución del ácido aspártico altera la forma de la molécula del HLA de clase II y, por tanto, su capacidad de fijar y presentar péptidos a las células T (v. cap. 9). La alteración del reconocimiento de las células T podría ayudar a proteger a las personas con sustitución del ácido aspártico de un episodio autoinmune.

El gen de la insulina, que está situado en el brazo corto del cromosoma 11, es otro candidato lógico para la susceptibilidad a la diabetes de tipo 1. Se ha probado la asociación de los polimorfismos dentro y cerca de este gen con la diabetes de tipo 1. Curiosamente, se observa una intensa asociación del riesgo con la variación alélica en un polimorfismo de VNTR (v. cap. 3) situado justo en dirección 5' del gen de la insulina. Las diferencias del número de unidades repetidas en VNTR



podrían afectar a la transcripción del gen de la insulina (posiblemente debido a la alteración de la estructura de la cromatina), lo que produce una variación de la susceptibilidad. Se estima que la variación genética hereditaria de la región de la insulina representa aproximadamente el 10% del agrupamiento familiar de la diabetes de tipo 1.

Los análisis de asociación genómica de parejas de hermanos afectados se han empleado ampliamente para mapear genes adicionales que pueden causar diabetes de tipo 1. Además, se ha utilizado un modelo animal, el ratón diabético no obeso (NOD), para identificar los genes de la susceptibilidad a la diabetes que podrían desempeñar papeles similares en los humanos (v. cuadro 12-1). Estos estudios han identificado al menos 20 regiones candidatas adicionales que podrían contener genes de la susceptibilidad a la diabetes de tipo 1. Una de estas regiones, 2q33, contiene el gen *CTLA4* (antígeno 4 asociado al linfocito citotóxico), que codifica un receptor de células T inhibidoras. Varios estudios han demostrado que alelos de *CTLA4* están asociados a un riesgo elevado de diabetes de tipo 1. Hay indicios crecientes de que la variación de *CTLA4* también está asociada a otras enfermedades autoinmunes, como la artritis reumatoide y la enfermedad celíaca. Otro gen asociado a la susceptibilidad a la diabetes de tipo 1, *PTPN22*, está implicado en la regulación de células T y también se asocia a otros trastornos autoinmunes, incluyendo la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico.

#### Diabetes de tipo 2

La diabetes de tipo 2 representa más del 90% de todos los casos de diabetes y su incidencia está aumentando con rapidez en las poblaciones con acceso a una alimentación con un alto contenido calórico. En la actualidad afecta aproximadamente al 10-20% de las poblaciones adultas de muchos países desarrollados. Un estudio estima que, debido a la gran velocidad en que está aumentando esta enfermedad, una tercera parte de los norteamericanos nacidos en el año 2000 desarrollarán en algún momento diabetes de tipo 2.

Varios rasgos distinguen la diabetes de tipo 2 de la diabetes de tipo 1. Normalmente, las personas con diabetes de tipo 2 tienen cierto grado de producción de insulina endógena, al menos en las primeras etapas de la enfermedad, y a veces pueden ser tratadas con éxito con la modificación de la alimentación, fármacos orales o ambas cosas. A diferencia de los afectados por la diabetes de tipo 1, los pacientes con diabetes de tipo 2 muestran resistencia a la insulina (esto es, sus células tienen dificultades para utilizar la insulina) y tienen más probabilidades de ser obesos. Tradicionalmente, esta forma de diabetes se ha observado sobre todo en pacientes de más de 40 años de edad, pero debido al aumento de la obesidad en los adolescentes y adultos jóvenes, en estos momentos está creciendo con rapidez en este segmento de la población. En esta forma de diabetes no se observan normalmente asociaciones con el HLA ni autoanticuerpos. Las tasas de concordancia entre gemelos MC son sustancialmente superiores a las de la diabetes de tipo 1 y a menudo superan el 90% (por causa de la dependencia de la edad, la tasa de concordancia aumenta cuando se estudian individuos de edad avanzada). Los riesgos de recurrencia empírica de

los familiares de primer grado de pacientes con diabetes de tipo 2 son más elevados que los de los pacientes con diabetes de tipo 1 y, en general, oscilan entre el 15 y el 40%. Las diferencias entre la diabetes de tipo 1 y la de tipo 2 se resumen en la tabla 12-8.

Los dos factores de riesgo más importantes de la diabetes de tipo 2 son los antecedentes familiares positivos y la obesidad; la última incrementa la resistencia a la insulina. La prevalencia de la enfermedad tiende a aumentar cuando las poblaciones adoptan una alimentación y un patrón de ejercicio típicos de las poblaciones de Estados Unidos y Europa. Se han observado aumentos, por ejemplo, en los inmigrantes japoneses en Estados Unidos y en algunas poblaciones nativas del sur del Pacífico, Australia y las Américas. Varios estudios, realizados con sujetos de ambos sexos, han revelado que el ejercicio regular puede reducir de manera sustancial el riesgo de desarrollar diabetes de tipo 2, incluso en las personas con antecedentes familiares de la enfermedad. Esto se debe en parte a que el ejercicio reduce la obesidad. Sin embargo, incluso en ausencia de pérdida de peso, el ejercicio aumenta la sensibilidad a la insulina y mejora la tolerancia a la glucosa.

Se han emprendido amplios análisis de ligamiento y de asociación genómica para identificar los genes que podrían contribuir a la susceptibilidad a la diabetes de tipo 2. El gen más significativo identificado hasta la fecha es *TCF7L2*, que codifica un factor de transcripción implicado en la secreción de insulina. Una variante de *TCF7L2* está asociada a un riesgo un 50% mayor de desarrollar diabetes de tipo 2. Asimismo, se ha observado una asociación significativa entre la diabetes de tipo 2 y un alelo común del gen que codifica el receptor activado por el inductor de la proliferación de los peroxisomas  $\gamma$  (*PPAR- $\gamma$* ), un factor de transcripción que interviene en la diferenciación de los adipocitos y el metabolismo de la glucosa. Aunque este alelo sólo confiere un aumento del riesgo de desarrollar diabetes de tipo 2 del 25%, está presente en más del 75% de las personas de ascendencia europea y, por tanto, ayuda a explicar el porcentaje significativo de casos de

**TABLA 12-8**  
Comparación de los rasgos principales de la diabetes mellitus de tipo 1 y de tipo 2

Rasgo	Diabetes de tipo 1	Diabetes de tipo 2
Edad de inicio	Normalmente <40 años	Normalmente >40 años
Producción de insulina	Ninguna	Parcial
Resistencia a la insulina	No	Sí
Autoinmunidad	Sí	No
Obesidad	No es frecuente	Frecuente
Concordancia entre gemelos MC	0,35-0,50	0,90
Riesgo de recurrencia en hermanos	1-6%	15-40%
MC, monocigóticos.		



diabetes de tipo 2. La variación de *KCNJ11*, que codifica un canal de potasio necesario para la secreción de insulina estimulada por la glucosa, confiere otro 20% de aumento de la susceptibilidad a la diabetes de tipo 2. Las asociaciones entre la susceptibilidad a la diabetes y cada uno de estos genes se han replicado ampliamente en numerosas poblaciones.

#### Diabetes del adulto de inicio juvenil

La MODY, que representa entre el 1 y el 5% de la totalidad de los casos de diabetes, suele aparecer antes de los 25 años de edad y sigue un modo de herencia autosómico dominante. A diferencia de la diabetes de tipo 2, no está asociada a obesidad. Estudios de genealogías con MODY han revelado que en torno al 50% de los casos están causados por mutaciones del gen que codifica la glucocinasa, una enzima limitante de la conversión de la glucosa a glucosa-6-fosfato en el páncreas. Otro 40% de los casos de MODY tienen su origen en mutaciones de cualquiera de los cinco genes que codifican los factores de transcripción implicados en el desarrollo pancreático o la regulación de la insulina: el factor nuclear hepatocítico 1- $\alpha$  (*HNF1 $\alpha$* ), el factor nuclear hepatocítico 1- $\beta$  (*HNF1 $\beta$* ), el factor nuclear hepatocítico 4- $\alpha$  (*HNF4 $\alpha$* ), el factor activador de la insulina 1 (*IPF1*) y la diferenciación neurógena 1 (*NEUROD1*). Las mutaciones de estos genes, todos los cuales se expresan en las células  $\beta$  pancreáticas, provocan anomalías de las células  $\beta$  y, por tanto, diabetes.

La diabetes de tipo 1 (insulinodependiente) y de tipo 2 (no insulinodependiente) se agrupan en familias; en la diabetes de tipo 2, el agrupamiento familiar es más fuerte. La diabetes de tipo 1 tiene una edad de inicio media más temprana, está asociada al HLA y es una enfermedad autoinmune. La diabetes de tipo 2 no es un trastorno autoinmune y se puede observar con mayor probabilidad en las personas obesas. Se han identificado varios genes que aumentan la susceptibilidad a la diabetes de tipo 1 o de tipo 2. La mayoría de los casos de MODY autosómica dominante se deben a mutaciones de uno de seis genes concretos.

#### Obesidad

La prevalencia mundial de la obesidad está creciendo con rapidez en adultos y niños. Aproximadamente el 70% de los adultos norteamericanos y el 60% de los adultos británicos tienen sobrepeso (índice de masa corporal [IMC] > 25)\*, y alrededor de la mitad de las personas con sobrepeso son obesas (IMC > 30). Aunque la obesidad en sí no es una enfermedad, se trata de un importante factor de riesgo de varias enfermedades comunes, entre las que se incluyen la enfermedad cardíaca, el ictus, la hipertensión y la diabetes de tipo 2.

Como cabría esperar, existe una estrecha correlación entre la obesidad de los progenitores y la de sus hijos. Esto podría atribuirse fácilmente a efectos ambientales comunes: en general, padres e hijos tienen la misma alimentación y hábitos de ejercicio. Sin embargo, hay indicios de la existencia también

de componentes genéticos. Cuatro estudios de adopción pusieron de manifiesto que había una significativa correlación entre los pesos corporales de las personas adoptadas y los de sus padres naturales, pero no los de sus padres adoptivos. Los estudios de gemelos también ofrecen indicios de un efecto genético en el peso corporal, ya que la mayoría de ellos arrojan estimaciones de la heredabilidad de entre 0,60 y 0,80. La heredabilidad de la «gordura» (medida, p. ej., por el grosor de los pliegues cutáneos) se sitúa aproximadamente entre 0,40 y 0,50.

La investigación, con una importante contribución de modelos murinos, ha revelado que varios genes desempeñan un papel en la obesidad humana. Entre ellos destacan los genes que codifican la leptina (griego, «delgado») y su receptor. La hormona leptina es secretada por los adipocitos (células almacenadoras de grasa) y se une a receptores en el hipotálamo, donde se ubica el centro de control del apetito corporal. Unas reservas de grasas elevadas provocan una concentración elevada de leptina, lo que causa saciedad y pérdida de apetito. Unas concentraciones bajas de leptina provocan un mayor apetito. Los ratones con mutaciones de pérdida de función en el gen de la leptina presentan un apetito incontrolado y se vuelven obesos. Cuando se les inyecta leptina, estos ratones pierden peso. Los ratones con mutaciones del gen receptor de la leptina no pueden responder a las concentraciones elevadas de leptina y desarrollan obesidad.

La identificación del gen de la leptina y su receptor en los ratones llevó a su identificación en los humanos, lo cual, a su vez, condujo a predicciones optimistas de que la leptina podría ser clave para la pérdida de peso en los humanos (sin la necesidad considerada desagradable de hacer dieta y ejercicio). No obstante, la mayoría de los humanos obesos presentan concentraciones elevadas de leptina, lo que indica que el gen de la leptina funciona con normalidad. Entonces se sospechó de la presencia de defectos del receptor de la leptina, pero éstos también son infrecuentes en los humanos. Aunque en la actualidad se han identificado mutaciones del gen de la leptina humana y su receptor en algunos humanos con obesidad grave (IMC > 40), al parecer son muy infrecuentes. Lamentablemente, estos genes no resolverán el problema de la obesidad humana. Sin embargo, ensayos clínicos con leptina recombinante han demostrado una pérdida de peso moderada en un subconjunto de los individuos obesos.

Además, la leptina interviene en interacciones importantes con otros componentes del control del apetito, como el neuropéptico Y, así como la hormona estimulante del melanocito  $\alpha$  y su receptor, el receptor de la melanocortina 4 (MC4R). Se han hallado mutaciones del gen que codifica el MC4R en el 3-5% de los individuos con obesidad grave. Varios estudios de asociación genómica han demostrado una asociación entre una variante del gen *FTO* expresado en el cerebro y la obesidad en las personas de raza blanca. La homocigosidad para esta variante, que está presente aproximadamente en el 16% de las personas de raza blanca, confiere un aumento del riesgo de sobrepeso y obesidad del 40 y el 70%, respectivamente. La identificación de este y otros genes que predisponen a la obesidad está llevando a un mejor conocimiento del control del apetito en los humanos y, con el tiempo, podría conducir a tratamientos eficaces de algunos casos de obesidad.

\*El IMC se define como el peso (kg)/altura ( $m^2$ ).



Los estudios de adopción y de gemelos indican que al menos la mitad de la variación poblacional de la obesidad puede estar causada por los genes. En estos momentos se están estudiando genes y productos génicos concretos implicados en el control del apetito y la susceptibilidad a la obesidad, incluyendo la leptina y su receptor, *MC4R*, y *FTO*.

### Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer (EA), que es responsable de entre el 60 y el 70% de los casos de deterioro cognitivo progresivo en los ancianos, afecta aproximadamente al 10% de la población de más de 65 años de edad y al 40% de la población mayor de 85 años. Debido al envejecimiento de la población, el número de norteamericanos con EA, que se situaba en torno a los cinco millones en el año 2007, sigue creciendo. La EA se caracteriza por demencia y pérdida de memoria progresivas y por la formación de placas amiloides y ovillos neurofibrilares en el cerebro, especialmente en la corteza cerebral y el hipocampo. Las placas y ovillos llevan a una pérdida neuronal progresiva y, en general, la muerte se produce entre 7 y 10 años después de la primera aparición de los síntomas.

El riesgo de desarrollar EA es el doble en las personas con un pariente de primer grado afectado. Aunque la mayoría de los casos no parecen causados por un único gen, aproximadamente el 10% siguen un modo de transmisión autosómico dominante. En torno al 3-5% de los casos de EA se producen antes de los 65 años de edad y se consideran de inicio temprano; éstos tienen muchas más probabilidades de heredarse de manera autosómica dominante.

La EA es un trastorno heterogéneo desde el punto de vista genético. Alrededor de la mitad de los casos de inicio temprano pueden atribuirse a mutaciones de uno de tres genes, todos los cuales afectan al depósito de  $\beta$ -amiloide. Dos de los genes, la presenilina 1 (*PS1*) y la presenilina 2 (*PS2*), son muy similares entre sí y sus productos proteínicos intervienen en la segmentación de la proteína precursora  $\beta$ -amiloide (APP) mediante la  $\gamma$ -secretasa (modificación postraduccional; v. cap. 2). Las mutaciones de ganancia de función de *PS1* o *PS2* afectan a la segmentación de la APP de tal manera que formas productoras de amiloide se acumulan en exceso y se depositan en el cerebro (fig. 12-6). Se cree que es una causa primaria de

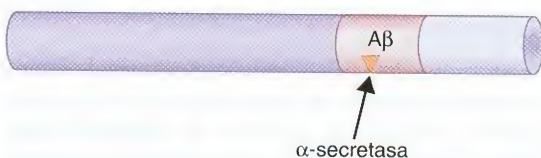
EA. Normalmente, las mutaciones de *PS1* provocan una EA de inicio muy temprano, con síntomas que aparecen por primera vez en la quinta década de la vida.

Un pequeño número de los casos de EA de inicio temprano tienen su origen en mutaciones del gen (*APP*) que codifica la APP, situado en el cromosoma 21. Éstas interrumpen los sitios de segmentación de la secretasa normal en la APP (v. fig. 12-6), lo que de nuevo provoca la acumulación del producto proteínico más largo. Resulta interesante que haya tres copias de este gen en las personas con trisomía 21, en las cuales la copia génica adicional provoca depósito de amiloide y aparición de EA en los pacientes con síndrome de Down (v. cap. 6).

Un importante factor de riesgo de la forma más común de EA, de inicio tardío, es la variación del locus de la apolipoproteína E (*APOE*), que contiene tres alelos principales:  $\epsilon_2$ ,  $\epsilon_3$  y  $\epsilon_4$ . Estudios llevados a cabo en diversas poblaciones han revelado que las personas que tienen una copia del alelo  $\epsilon_4$  tienen una probabilidad entre dos y cinco veces mayor de desarrollar EA, y que en quienes tienen dos copias de este alelo la probabilidad es de cinco a diez veces mayor. El riesgo varía un tanto en función de la población: en las personas de raza blanca y origen japonés el riesgo asociado a  $\epsilon_4$  es mayor, mientras que en los latinoamericanos y afroamericanos es relativamente menor. A pesar de la estrecha asociación entre  $\epsilon_4$  y EA, aproximadamente la mitad de las personas que desarrollan EA de inicio tardío no tienen ninguna copia del alelo  $\epsilon_4$ , y muchos de los homocigotos para  $\epsilon_4$  permanecen libres de EA incluso a una edad avanzada. El producto proteínico de la *APOE* no interviene en la segmentación de la APP, sino que parece asociado a la eliminación del amiloide del cerebro.

Los escáneres genómicos indican que hay otros genes de la EA, con indicios especialmente fuertes de loci de susceptibilidad en regiones de los cromosomas 10 y 12. Un gen situado en la región del cromosoma 12 codifica la macroglóbulina  $\alpha_2$ , un inhibidor de la proteasa que interactúa con la *APOE*. Otro gen de esta región codifica la proteína relacionada con el receptor de la lipoproteína de baja densidad (LRP), que también interactúa con la *APOE*. Algunos estudios respaldan una asociación entre los alelos de estos genes y la EA de inicio tardío, mientras que otros no logran reproducirla. Todavía queda por ver si estos genes desempeñan papeles significativos en la etiología de la EA.

Escisión normal de la APP



Escisión de la APP en la enfermedad de Alzheimer

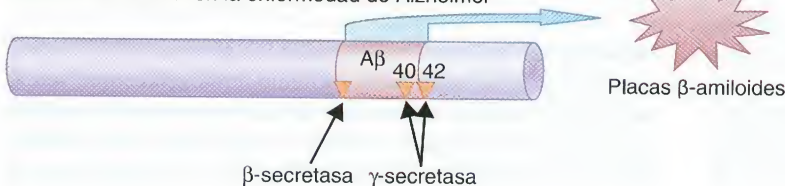


FIGURA 12-6

**A**, La escisión de la proteína precursora de  $\beta$ -amiloide (APP) mediante  $\alpha$ -secretasa interrumpe la proteína  $\beta$ -amiloide e impide la formación de placas amiloides. **B**, Una vía de segmentación alternativa implica la segmentación de la APP mediante la  $\beta$ -secretasa en el extremo N y la  $\gamma$ -secretasa en el extremo C, produciendo un producto proteínico de entre 40 y 42 aminoácidos. Las mutaciones de ganancia de función de los genes de la presenilina provocan un aumento de la actividad de segmentación a través de esta vía. Esto da lugar a una cantidad excesiva de la forma de APP de 42 aminoácidos, lo que lleva a la formación de placas amiloides. Las mutaciones del gen de la APP también pueden alterar los sitios de segmentación de la  $\alpha$ -secretasa de manera que se producen cantidades excesivas de la forma más larga de APP.



La EA tiene varios rasgos que la han hecho resistente al análisis genético. Su heterogeneidad genética se ha descrito ya. Además, dado que el diagnóstico definitivo sólo puede obtenerse mediante autopsia cerebral, con frecuencia es difícil diagnosticar EA en familiares vivos (aunque el cuadro clínico y las pruebas de diagnóstico por la imagen ofrecen indicios concluyentes de que la persona está afectada por EA). Por último, puesto que la enfermedad puede iniciarse en una etapa vital muy avanzada, las personas que son portadoras de una mutación predisponente a EA podrían morir por otra causa antes de desarrollar la enfermedad. En este caso, se los consideraría erróneamente no portadores. Estos tipos de problemas no sólo surgen con la EA, sino con otras muchas enfermedades adultas. A pesar de estos obstáculos, se han identificado varios genes de la EA, lo que permite un mejor conocimiento del trastorno y ofrece la posibilidad de un tratamiento más eficaz.

Aproximadamente el 10% de los casos de EA están causados por genes autosómicos dominantes. Los casos de inicio temprano se agrupan considerablemente en familias y tienen más probabilidades de seguir un patrón de herencia autosómico dominante. Se trata de una enfermedad heterogénea desde el punto de vista genético. Se han identificado al menos cuatro genes que confieren susceptibilidad a la EA. Tres de ellos (que codifican la presenilina 1, la presenilina 2 y la proteína precursora del  $\beta$ -amiloide) causan EA de inicio temprano y afectan a la segmentación y el procesamiento de la proteína precursora del amiloide. El cuarto codifica la proteína apolipoproteína E y está estrechamente asociado a la EA de inicio tardío.

### Alcoholismo

El alcoholismo se diagnostica a aproximadamente el 10% de los varones y al 3-5% de las mujeres de Estados Unidos en algún momento de sus vidas (v. tabla 12-7). Más de 100 estudios han puesto de manifiesto que esta enfermedad se agrupa en familias: el riesgo de desarrollar alcoholismo en las personas con un progenitor afectado es de tres a cinco veces superior que el de quienes no tienen progenitores afectados. La mayoría de los estudios de gemelos han arrojado tasas de concordancia inferiores al 30% para los gemelos DC y superiores al 60% para los gemelos MC. Estudios de adopción han revelado que los descendientes de un progenitor alcohólico, aun cuando son criados por progenitores no alcohólicos, tienen un riesgo cuatro veces superior de desarrollar el trastorno. Para controlar los posibles efectos prenatales de una madre alcohólica, algunos estudios han incluido los hijos de padres alcohólicos únicamente. Los resultados han permanecido invariables. Estos datos permiten suponer la existencia de genes que predisponen a algunas personas al alcoholismo.

Algunos investigadores distinguen dos principales subtipos de alcoholismo. El tipo I se caracteriza por una edad de inicio más avanzada (después de los 25 años), aparición tanto en varones como en mujeres y mayor dependencia psicológica del alcohol. Los alcohólicos de tipo I tienen más probabilidades de ser bebedores introvertidos y solitarios. Esta forma de al-

coholismo tiene menos tendencia a agruparse en familias (un estudio notificó una estimación de la heredabilidad de 0,21), sigue una evolución menos grave y es más fácil de tratar. El alcoholismo de tipo II se observa predominantemente en varones, suele aparecer antes de los 25 años de edad y tiende a afectar a personas extrovertidas amantes de las emociones fuertes. Esta forma es más difícil de tratar con éxito y tiende a agruparse más en familias, con estimaciones de la heredabilidad que oscilan entre 0,55 y más de 0,80.

Hace mucho tiempo que se sabe que la respuesta fisiológica de un individuo al alcohol puede estar influida por la variación de las principales enzimas responsables del metabolismo del alcohol: la alcohol deshidrogenasa (ADH), que convierte el etanol en acetaldehído, y la aldehído deshidrogenasa (ALDH), que convierte el acetaldehído en acetato. En concreto, un alelo del gen *ALDH2* (*ALDH2\*2*) provoca la acumulación excesiva de acetaldehído y, por tanto, rubor facial, náuseas, palpitaciones y aturdimiento. Debido a estos efectos desagradables, las personas portadoras del alelo *ALDH2\*2* tienen muchas menos probabilidades de convertirse en el alcohólicos. Este alelo protector es frecuente en algunas poblaciones asiáticas, pero raro en otras.

Se han realizado varios escáneres genómicos en grandes cohortes de alcohólicos y controles. Uno de los hallazgos más uniformes es que las variantes de los genes que codifican los receptores del ácido gammaaminobutírico (GABA) están asociadas a la adicción al alcohol. Este dato es biológicamente plausible, ya que el sistema neurotransmisor del GABA inhibe las señales activadoras en las neuronas, produciendo un efecto calmante. Se ha demostrado que el alcohol aumenta la liberación de GABA y que la variación alélica de los genes del receptor del GABA podría modular este efecto.

Es necesario poner de relieve que nos referimos a genes que podrían aumentar la susceptibilidad al alcoholismo. Obviamente, se trata de una enfermedad que requiere un componente ambiental, con independencia de la constitución genética de la persona.

Los estudios de gemelos y de adopción revelan que el alcoholismo se agrupa considerablemente en familias, lo cual es el reflejo de una posible contribución genética a esta enfermedad. Los agrupamientos familiares son especialmente fuertes en el alcoholismo de tipo II (forma de inicio temprano que afecta sobre todo a varones).

### Trastornos psiquiátricos

Dos de los trastornos psiquiátricos más importantes, la esquizofrenia y el trastorno bipolar, han sido objeto de numerosos estudios genéticos. Estudios de gemelos, de adopción y genealógicos han puesto de manifiesto que ambos se agrupan en familias.

#### Esquizofrenia

La esquizofrenia es un trastorno emocional grave que se caracteriza por delirios, alucinaciones, alejamiento de la realidad y conducta extravagante, retraída o inadecuada (al contrario de la creencia popular, la esquizofrenia no es un trastorno de



«doble personalidad»). El riesgo de recurrencia durante toda la vida de esquizofrenia de los hijos de un progenitor afectado es de aproximadamente del 8-10%, unas 10 veces superior al de la población general. Los riesgos empíricos aumentan cuando están afectados más familiares. Por ejemplo, una persona con un hermano y un progenitor afectados presenta un riesgo del 17%, y una persona con los dos progenitores afectados tiene un riesgo del 40-50%. Los riesgos descienden cuando el familiar afectado es de segundo o tercer grado. Los detalles se dan en la tabla 12-9. Al estudiar esta tabla, puede parecer desconcertante que la proporción de probandos esquizofrénicos que tienen un progenitor esquizofrénico se sitúe sólo en torno al 5%, una cifra muy inferior al riesgo de otros parientes de primer grado (p. ej., hermanos, progenitores afectados y sus hijos). Esto puede explicarse por el hecho de que los esquizofrénicos tienen menos probabilidades de casarse y tener hijos que otras personas. Así, existe una selección importante contra la esquizofrenia en la población.

Los estudios de gemelos y de adopción indican que probablemente haya factores genéticos implicados en la esquizofrenia. Datos agrupados de cinco estudios de gemelos revelan una tasa de concordancia del 47% para los gemelos MC, en comparación con apenas el 12% para los gemelos DC. La tasa de concordancia para los gemelos MC por separado, 46%, es aproximadamente la misma que para los gemelos MC en conjunto. El riesgo de desarrollar la enfermedad de los descendientes de un progenitor esquizofrénico adoptados por progenitores normales se sitúa en torno al 10%, aproximadamente igual que el riesgo de los hijos criados por un progenitor biológico esquizofrénico.

En un intento por localizar los genes de la esquizofrenia, se han llevado a cabo decenas de escáneres genómicos. Se ha reproducido el ligamiento con varias regiones cromosómicas en diversas poblaciones y se están analizando genes específicos de estas regiones. Algunas de las técnicas descritas en el capítulo 8 (desequilibrio de ligamiento, análisis de genes candidatos) han identificado asociaciones prometedoras entre la esquizofrenia y varios genes expresados en el cerebro cuyos productos interactúan con los receptores de glutamato. Se trata de la disbindina (*DTNBP1*; cromosoma 6p), la neureregulina 1 (*NRG1*; cromosoma 8p), y el activador de la D-aminoácido oxidasa (*G30*; cromosoma 13q). Otro gen de susceptibilidades es *DISC1* (interrumpido en la esquizofrenia 1), que fue identificado originalmente por su translocación uniforme en los miembros afectados de una amplia genealogía con esquizofrenia. Todas estas asociaciones se han reproducido en numerosas poblaciones. Sin embargo, todavía se ignoran los mecanismos mediante los cuales las mutaciones de estos genes contribuyen a la susceptibilidad a la esquizofrenia.

#### Trastorno bipolar

El **trastorno bipolar**, también denominado trastorno maníaco-depresivo, es una forma de psicosis en la que se observan oscilaciones extremas del estado de ánimo e inestabilidad emocional. La prevalencia del trastorno en la población general es de aproximadamente el 0,5-1%, pero asciende hasta el 5-10% en las personas con un familiar de primer grado afectado. Un estudio basado en el registro de gemelos danés notificó tasas de concordancia del 79 y el 24% para los gemelos MC y DC,

TABLA 12-9

Riesgos de recurrencia para los familiares de probandos esquizofrénicos, en función de múltiples estudios de poblaciones de Europa occidental

Parentesco con el probando	Riesgo de recurrencia (%)
Gemelo monocigótico	44,3
Gemelo dicigótico	12,1
Hijo	9,4
Hermano	7,3
Sobrino	2,7
Nieto	2,8
Primo hermano	1,6
Cónyuge	1,0

*Adaptado de McGue M, Gottesman II, Rao DC. The analysis of schizophrenia family data. Behav Genet. 1986;16:75-87.*

respectivamente. Las tasas de concordancia correspondientes para el trastorno unipolar (depresión mayor) fueron del 54 y el 19%. Así, parece que el trastorno bipolar está influido en mayor medida por factores genéticos que el trastorno unipolar.

Al igual que en la esquizofrenia, se han llevado a cabo numerosos estudios de asociación genómica para identificar los genes que contribuyen a la aparición de trastorno bipolar. Estos estudios han señalado varias regiones cromosómicas en múltiples muestras de población. Además, se han hallado indicios de asociaciones moderadas entre el trastorno bipolar y alelos de los loci candidatos. Algunos de estos loci se identificaron porque sus productos están implicados en sistemas de neurotransmisores que constituyen los objetivos de fármacos empleados para tratar la enfermedad (p. ej., los sistemas de la serotonina, la dopamina y la noradrenalina). Ejemplos de estos genes son los que codifican la monoaminoxidasa A (MAOA), el transportador de serotonina (5HTT) y la catecol-O-metiltransferasa (COMT), un gen que también se ha asociado a la susceptibilidad a la esquizofrenia. Además, algunos estudios han puesto de manifiesto que los genes DAOA, *NRG1* y *DISC1*, que se describieron anteriormente debido a su asociación con la esquizofrenia, están asociados a la susceptibilidad al trastorno bipolar. Aunque estas asociaciones son prometedoras, muchas veces es difícil reproducirlas con fiabilidad en diferentes poblaciones y todavía no se han descubierto qué papel exacto desempeñan las mutaciones en la causa de la susceptibilidad a la enfermedad.

Estos resultados revelan algunas de las dificultades a las que se enfrentan los estudios genéticos de los trastornos complejos en general y de los trastornos psiquiátricos en particular. Sin duda se trata de enfermedades heterogéneas, que reflejan la influencia de numerosos factores genéticos y ambientales. Además, la definición del fenotipo no siempre es directa y puede variar con el tiempo. Se están tomando varias medidas para mejorar la probabilidad de hallar los genes subyacentes a estas enfermedades. Los fenotipos se definen de manera estandarizada y rigurosa. Se están obteniendo mayores tamaños muestrales de personas afectadas, con una definición del fenotipo más rigurosa, en un intento por aumentar la potencia para



detectar ligamiento y asociación. La heterogeneidad puede reducirse estudiando subtipos clínicamente definidos de estas enfermedades y realizando estudios con poblaciones homogéneas desde el punto de vista genético.

**Se ha observado una agregación familiar notable en la esquizofrenia y el trastorno bipolar. Se han estudiado genes que codifican neurotransmisores, receptores y enzimas relacionadas con neurotransmisores en familias y se han llevado a cabo numerosos escáneres genómicos.**

### Otros trastornos complejos

Los trastornos descritos en este capítulo representan algunos de los trastornos multifactoriales más comunes y aquellos en los que se han realizado progresos significativos en la identificación de genes. Se están estudiando muchos otros trastornos multifactoriales y en algunos casos se han identificado genes específicos de susceptibilidad. Entre ellos se incluyen, por ejemplo, la enfermedad de Parkinson, la pérdida auditiva, la esclerosis múltiple, la esclerosis lateral amiotrófica, la epilepsia, el asma, la enfermedad inflamatoria intestinal y algunas formas de ceguera (v. tabla 12-7; también cap. 8, tabla 8-2).

### ALGUNOS PRINCIPIOS Y CONCLUSIONES GENERALES

A partir de los resultados obtenidos hasta la fecha sobre la genética de los trastornos complejos pueden deducirse algunos principios generales. En primer lugar, en general las formas más hereditarias de los trastornos complejos tienen una edad de inicio más temprana (ejemplos de ello son el cáncer de mama, la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad cardíaca). Con frecuencia, representan subconjuntos de casos en los cuales hay una herencia monogénica. En segundo lugar, cuando hay lateralidad, las formas bilaterales a veces se agrupan en mayor medida en familias (p. ej., labio leporino/fisura palatina). En tercer lugar, mientras que algunos trastornos complejos se ajustan al modelo del umbral específico para el sexo (p. ej.,

estenosis pilórica, labio leporino/fisura palatina, autismo, enfermedad cardíaca), otros no (p. ej., diabetes de tipo 1).

Existe una tendencia, especialmente entre la población general, a dar por supuesto que la presencia de un componente genético significa que no es posible alterar la evolución de una enfermedad («Si es genético, no puedes cambiarlo»). Esto es incorrecto. La mayoría de las enfermedades descritas en este capítulo tienen componentes tanto genéticos como ambientales. Así, la modificación ambiental (p. ej., alimentación, ejercicio, reducción del estrés) a menudo puede reducir el riesgo de manera significativa. Estas modificaciones pueden ser especialmente importantes para las personas con antecedentes familiares de una enfermedad, porque probablemente desarrollen la enfermedad antes. Con frecuencia, quienes tienen antecedentes familiares de enfermedad cardíaca, por ejemplo, pueden incrementar su vida productiva en muchos años con alteraciones del estilo de vida relativamente menores. Al dirigirse a quienes más se pueden beneficiar de la intervención, la genética aporta su grano de arena al objetivo de la medicina preventiva.

Además, debe hacerse hincapié en que la identificación de una alteración genética concreta puede llevar a una prevención y un tratamiento más eficaces. La identificación de las mutaciones causantes de cáncer de colon familiar puede permitir la detección precoz y la prevención de las metástasis. Situar exactamente el gen responsable de un defecto de un neurotransmisor en un trastorno psiquiátrico como la esquizofrenia podría conducir al desarrollo de tratamientos farmacológicos más eficaces. En algunos casos, como en la hipercolesterolemia familiar, la terapia génica puede ser de utilidad. Es importante que los profesionales sanitarios comuniquen a sus pacientes estos hechos.

Aunque la genética de los trastornos comunes es compleja y con frecuencia confusa, el impacto en la salud pública de estos trastornos y las pruebas de la presencia de factores hereditarios en su etiología exigen la realización de estudios genéticos. Ya se están realizando progresos sustanciales. Sin duda, la década siguiente será testigo de numerosos avances en nuestro conocimiento y en el tratamiento de estos trastornos.

### Preguntas de estudio

1. Considere un rasgo multifactorial que es doble de frecuente en mujeres que en varones. Indique qué tipo de emparejamiento tiene un riesgo más elevado de generar hijos afectados (padre afectado y madre normal o padre normal y madre afectada). ¿Es el riesgo de recurrencia más alto en los hijos o en las hijas?
2. Considere una enfermedad que se sabe que tiene un riesgo de recurrencia del 5% para los hermanos. Este riesgo de recurrencia podría ser el resultado de una herencia multifactorial o de un único gen autosómico dominante con un 10% de penetrancia. ¿Cómo comprobaría cuál de estas posibilidades es la correcta?
3. Un miembro de una pareja de gemelos monocigóticos está afectado por una enfermedad autosómica dominante y el otro no. Enumere dos maneras diferentes en que podría darse esta situación.
4. Suponga que la heredabilidad del porcentaje de grasa corporal es de 0,80 cuando se estudian las correlaciones entre hermanos, pero sólo de 0,50 cuando se estudian las correlaciones entre progenitores y descendientes. Supongamos también que se observa una correlación positiva significativa en los porcentajes de grasa corporal de los cónyuges. ¿Cómo interpretaría estos resultados?



**Bibliografía recomendada**

- Abrahams BS, Geschwind DH. Advances in autism genetics: On the threshold of a new neurobiology. *Nat Rev Genet* 2008;9:341-55.
- Bell CG, Walley AJ, Froguel P. The genetics of human obesity. *Nat Rev Genet* 2005;6:221-34.
- Bird TD. Genetic aspects of Alzheimer disease. *Genet Med* 2008;10:231-9.
- Blennow K, de Leon MJ, Zetterberg H. Alzheimer's disease. *Lancet* 2006;368:387-403.
- Boomsma D, Busjahn A, Peltonen L. Classical twin studies and beyond. *Nat Rev Genet* 2002;3:872-82.
- Burmeister M, McInnis MC, Zollner S. Psychiatric genetics: Progress amid controversy. *Nat Rev Genet* 2008;9:527-40.
- Cowley AW Jr. The genetic dissection of essential hypertension. *Nat Rev Genet* 2006;7:829-40.
- Edenberg HJ, Foroud T. The genetics of alcoholism: Identifying specific genes through family studies. *Addict Biol* 2006;11:386-96.
- Hirschhorn JN, Daly MJ. Genome-wide association studies for common diseases and complex traits. *Nat Rev Genet* 2005;6:95-108.
- Kibar Z, Capra V, Gros P. Toward understanding the genetic basis of neural tube defects. *Clin Genet* 2007;71:295-310.
- King RA, Rotter JI, Motulsky AG (eds). *The Genetic Basis of Common Diseases*, 2.<sup>a</sup> ed. Nueva York: Oxford University; 2002.
- MacGregor AJ, Snieder H, Schork NJ, Spector TD. Twins: Novel uses to study complex traits and genetic diseases. *Trends Genet* 2000;16:131-4.
- Manolio TA, Brooks LD, Collins FS. A hapmap harvest of insights into the genetics of common disease. *J Clin Invest* 2008;118:1590-605.
- McCarthy MI, Abecasis GR, Cardon LR, et al. Genome-wide association studies for complex traits: Consensus, uncertainty and challenges. *Nat Rev Genet*. 2008;9:356-69.
- Morita H, Seidman J, Seidman CE. Genetic causes of human heart failure. *J Clin Invest* 2005;115:518-26.
- Neale MC, Cardon LR. *Methodology for Genetic Studies of Twins and Families*. Dordrecht, Países Bajos: Kluwer, 1992.
- Newton-Cheh C, Shah R. Genetic determinants of QT interval variation and sudden cardiac death. *Curr Opin Genet Dev* 2007;17:213-21.
- Owen KR, McCarthy MI. Genetics of type 2 diabetes. *Curr Opin Genet Dev* 2007;17:239-44.
- Roden DM. Long-QT syndrome. *N Engl J Med* 2008;358:169-76.
- Shih PA, O'Connor DT. Hereditary determinants of human hypertension: Strategies in the setting of genetic complexity. *Hypertension* 2008;51:1456-64.
- Stumvoll M, Goldstein BJ, Van Haeften TW. Type 2 diabetes: Principles of pathogenesis and therapy. *Lancet* 2005;365:1333-46.
- Visscher PM, Hill WG, Wray NR. Heritability in the genomics era—concepts and misconceptions. *Nat Rev Genet* 2008;9:255-66.
- Watkins H, Farrall M. Genetic susceptibility to coronary artery disease: From promise to progress. *Nat Rev Genet* 2006;7:163-73.

**Recursos en Internet**

Human Genome Epidemiology Network Reviews (contiene enlaces para revisar artículos sobre la genética de enfermedades mendelianas y comunes) <http://www.cdc.gov/genomics/hugenet/reviews.htm>

International Clearinghouse for Birth Defects Web Guide <http://www.icbdsr.org/page.asp?m=WebGuide>



## Capítulo 13

# PRUEBAS GENÉTICAS Y TERAPIA GÉNICA

Como hemos visto en los capítulos anteriores, se han producido avances significativos en muchas áreas de la genética médica, incluyendo la tecnología del DNA, el mapeo y la clonación de genes y la citogenética. Estos descubrimientos han permitido el desarrollo de tests o pruebas genéticas más exactas y eficientes. Las **pruebas o tests genéticos** pueden definirse como el análisis de cromosomas, DNA, RNA, proteínas u otros **analitos\*** para detectar anomalías que pueden causar una enfermedad genética. Ejemplos de pruebas genéticas son el diagnóstico prenatal, la detección de portadores heterocigóticos y el diagnóstico presintomático de la enfermedad genética. Los principios y aplicaciones de las pruebas genéticas en estos contextos son uno de los centros de interés de este capítulo.

El otro centro de interés es el tratamiento de la enfermedad genética. Muchos aspectos del tratamiento de las enfermedades implican áreas de la medicina, como la cirugía y la farmacología, que están fuera del alcance de este libro. Sin embargo, la terapia génica, en la cual se alteran genéticamente células del paciente para combatir enfermedades concretas, se describe aquí en cierto detalle.

### DETECCIÓN O CRIBADO POBLACIONAL DE LA ENFERMEDAD GENÉTICA

Las pruebas de detección representan un componente importante de la atención sanitaria de rutina. Normalmente, estas pruebas son diseñadas para detectar enfermedades humanas tratables en la fase presintomática. Las pruebas de Papanicolaou (Pap) para detectar la displasia de cuello uterino y la detección poblacional de la hipercolesterolemia son ejemplos muy conocidos de esta estrategia de salud pública. El **cribado poblacional** consiste en la realización de pruebas a gran escala en las poblaciones para detectar una enfermedad en un intento por identificar qué personas probablemente tienen la enfermedad y cuáles probablemente no la tienen. Las pruebas de cribado no pretenden ofrecer diagnósticos definitivos, sino identificar el subconjunto de la población en el que deben llevarse a cabo otras pruebas diagnósticas más exactas. La mayoría de la gente no suele entender del todo bien esta importante distinción, que rara vez aclaran los medios de comunicación populares.

El **cribado genético** es el cribado en la población para mutaciones de un gen que pueden causar la enfermedad a la persona portadora o sus descendientes. El cribado neonatal de las enfermedades metabólicas hereditarias (v. cap. 7) es un buen

ejemplo del primer tipo de cribado genético y la detección de heterocigotos para la enfermedad de Tay-Sachs (descrita luego) ejemplifica el segundo. Estos dos ejemplos implican el cribado de poblaciones, pero el cribado genético también puede aplicarse a los miembros de las familias con antecedentes positivos de un trastorno genético. Un ejemplo son las pruebas de detección de una translocación recíproca equilibrada en familias con uno o varios miembros con un trastorno cromosómico (v. cap. 6). En el cuadro 13-1 se enumeran los diversos tipos de cribado genético, entre los que se cuentan varias formas de diagnóstico prenatal que se describen en este capítulo.

**El objetivo del cribado es el reconocimiento temprano de un trastorno para prevenir o invertir el proceso patológico con una intervención (como en el cribado neonatal de anomalías congénitas del metabolismo) o tomar decisiones reproductivas informadas (como en el cribado de portadores heterocigóticos de una mutación autosómica recesiva). Normalmente, un resultado positivo de una prueba de cribado genético se sigue de una prueba diagnóstica más precisa.**

### Principios del cribado

Los principios básicos del cribado se desarrollaron en la década de 1960 y siguen reconociéndose de manera generalizada. Es necesario tener en cuenta las características de la enfermedad, la prueba y el sistema de atención sanitaria a la hora de decir si es adecuado un cribado poblacional.

En primer lugar, el trastorno debe ser grave y relativamente común. Esto garantiza que los beneficios obtenidos del programa de cribado justificarán su coste. La evolución espontánea de la enfermedad debe comprenderse bien. Debe haber un tratamiento aceptable y eficaz o, en el caso de algunos trastornos genéticos, debe estar disponible un diagnóstico prenatal. En cuanto a la prueba de cribado en sí, debe ser aceptable para la población, fácil de llevar a cabo y relativamente barata. Es necesario que sea una prueba válida y fiable. Por último, los recursos para el diagnóstico y el tratamiento del trastorno deben ser accesibles. Es preciso que se haya iniciado una estrategia para comunicar los resultados de manera eficiente y eficaz.

En general, los programas de cribado emplean pruebas que están disponibles de manera generalizada y son económicas para identificar a la población en riesgo (p. ej., el programa de detección de la fenilcetonuria [PKU], descrito en el comentario clínico 13-1). Así, se identifican los miembros de esta población para

\*Un analito es cualquier sustancia que es objeto de análisis.



CUADRO 13-1

## Tipos de cribado genético y diagnóstico prenatal

**CRIBADO POBLACIONAL DE TRASTORNOS GENÉTICOS****Cribado neonatal**

## Sangre

- Fenilcetonuria, los 50 estados de Estados Unidos
- Galactosemia, los 50 estados de Estados Unidos
- Hipotiroidismo, los 50 estados de Estados Unidos
- Hemoglobinopatías, casi todos los estados
- Otros: enfermedad del jarabe de arce, homocistinuria, tirosinemia y otras enfermedades se criban en muchos estados

Cribado auditivo neonatal universal (>60% de la pérdida auditiva congénita se debe a factores genéticos)

**Cribado de heterocigotos**

Enfermedad de Tay-Sachs, población judía asquenazí

Drepanocitosis, población afroamericana

Talasemias en todos los grupos étnicos

Fibrosis quística en algunas poblaciones (personas de ascendencia europea, judíos asquenazíes)

**DIAGNÓSTICO PRENATAL DE TRASTORNOS GENÉTICOS****Prueba diagnóstica (diagnóstico prenatal invasivo)**

Amniocentesis

Muestreo de vellosidades coriónicas

Muestra percutánea de sangre del cordón umbilical (PUBS)

Diagnóstico genético preimplantacional

**Técnicas de visualización fetal**

Ecografía

Radiografía

Resonancia magnética

**Cribado poblacional**

Edad materna > 35 años

Antecedentes familiares de trastorno diagnosticable mediante técnicas prenatales

Cribado cuádruple:  $\alpha$ -fetoproteína sérica materna, estriol, gonadotropina coriónica humana, inhibina A

Cribado del primer trimestre: ecografía, PAPP-A y subunidad  $\beta$  libre de la gonadotropina coriónica humana

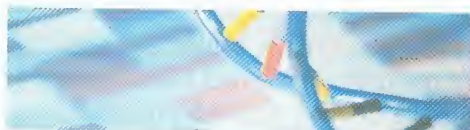
**CRIBADO FAMILIAR DE TRASTORNOS GENÉTICOS**

Antecedentes familiares de reordenamiento cromosómico (p. ej., translocación)

Cribado de familiares de sexo femenino en una genealogía ligada al cromosoma X (p. ej., distrofia muscular de Duchenne, síndrome del cromosoma X frágil)

Cribado de heterocigotos en familias de riesgo (p. ej., fibrosis quística)

Cribado presintomático (p. ej., enfermedad de Huntington, cáncer de mama, cáncer de colon)

**COMENTARIO CLÍNICO 13-1****Cribado neonatal de la fenilcetonuria****CARACTERÍSTICAS DE LA ENFERMEDAD**

El cribado poblacional de la PKU en los recién nacidos representa un ejemplo excelente de la aplicación del modelo del cribado a la enfermedad genética. Como se comentó en el capítulo 4, la prevalencia de este trastorno autosómico recesivo del metabolismo de la fenilalanina es de 1 por cada 10.000-15.000 nacimientos de raza blanca aproximadamente. La evolución espontánea de la PKU se conoce bien. Más del 95% de los pacientes con PKU no tratada sufre un retraso mental de moderado a grave. El trastorno no se identifica clínicamente en el primer año de vida, porque los signos físicos son leves y normalmente la PKU se manifiesta como un retraso del desarrollo. La restricción de la fenilalanina en la alimentación, si se inicia antes de las cuatro semanas de edad, es muy eficaz para alterar la evolución de la enfermedad. Una dieta baja en fenilalanina, aunque no es especialmente agradable, elimina en gran parte la pérdida de CI que se produciría sin ella (una importante excepción son quienes presentan un defecto del metabolismo de la bipterina, en quienes se emplea un tratamiento distinto).

**CARACTERÍSTICAS DE LA PRUEBA**

En general, la PKU se detecta mediante la medición de la fenilalanina plasmática mediante un análisis de inhibición bacteriana, la prueba de Guthrie. La sangre se obtiene durante el período neonatal, normalmente mediante un pinchazo en el talón, y se coloca en un papel de filtro. La sangre seca se sitúa en una placa de agar y se incuba con una cepa de bacterias (*Bacillus subtilis*) que necesita fenilalanina para crecer. La medición del crecimiento bacteriano permite cuantificar la cantidad de la fenilalanina presente en la muestra de

sangre. La espectrometría de masas en tándem se utiliza cada vez más para detectar la PKU. Normalmente, los resultados positivos se repiten y supervisan mediante un análisis cuantitativo de la fenilalanina y la tirosina en plasma.

Si la prueba se lleva a cabo después de los 2 días de edad con una alimentación proteínica regular, la tasa de detección (sensibilidad) se sitúa en torno al 98%. Si se lleva a cabo a menos de 24 horas de edad, la sensibilidad es del 84% aproximadamente y se recomienda repetir la prueba unas semanas después del nacimiento. La especificidad es de casi el 100%.

**CARACTERÍSTICAS DEL SISTEMA**

Debido a la necesidad de una proteína normal en la alimentación, muchos estados exigen repetir la prueba a entre 2 y 4 semanas de edad. En este momento, la sensibilidad se sitúa cerca del 100%. Es importante que haya un grado elevado de sensibilidad debido al grave impacto de un diagnóstico erróneo.

Los valores de fenilalanina en los niños con PKU clásica superan normalmente los 20 mg/dl. Por cada 20 resultados positivos de la prueba de detección de la PKU, sólo 1 niño tiene PKU clásica. Los otros representan falsos positivos (normalmente debidos a tirosinemia reversible transitoria) o niños con una forma de hiperfenilalaninemia (fenilalanina elevada) no causada por PKU clásica.

En general, el coste de una prueba de Guthrie es inferior a unos dólares. Varios estudios han revelado que el coste del cribado nacional de la PKU es muy inferior al ahorro que supone evitando los costes de internamiento y la pérdida de productividad.

pruebas posteriores que son más exactas pero también más caras y requieren más tiempo. En este contexto, la prueba de cribado debe poder separar eficazmente a las personas que padecen la enfermedad de quienes no la tienen. Este atributo, que define la validez de la prueba, tiene dos componentes: la sensibilidad y

la especificidad. La sensibilidad refleja la capacidad de la prueba de identificar correctamente a los afectados por la enfermedad. Se mide como la fracción de personas afectadas en las cuales la prueba es positiva (esto es, verdaderos positivos). La especificidad es la capacidad de la prueba de identificar correctamente a



TABLA 13-1

Definiciones de sensibilidad y especificidad\*

Resultado de la prueba de cribado	Estado patológico real	
	Afectados	No afectados
Prueba positiva (+)	a (verdaderos positivos)	b (falsos positivos)
Prueba negativa (-)	c (falsos negativos)	d (verdaderos negativos)

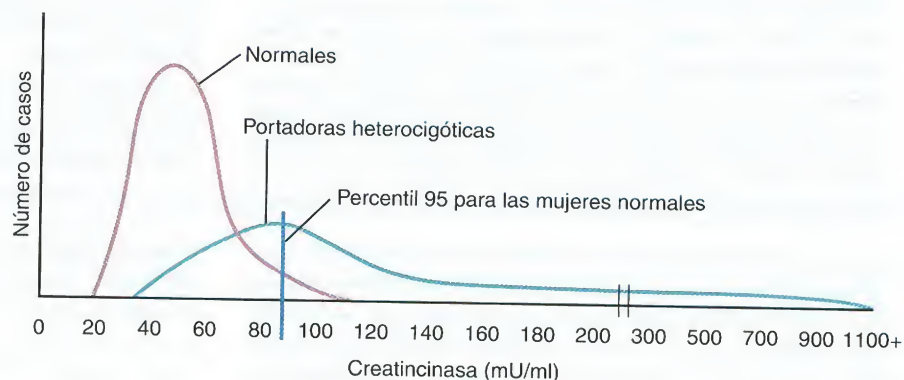
\*a, b, c y d representan las combinaciones del número de individuos de una población que tenían la enfermedad y los resultados de la prueba. Sensibilidad de la prueba =  $a/(a+c)$ ; especificidad =  $d/(b+d)$ ; valor predictivo positivo =  $a/(a+b)$ , y valor predictivo negativo =  $d/(c+d)$ .

quienes no tienen la enfermedad. Se mide como la fracción de personas no afectadas en las cuales la prueba es negativa (esto es, **verdaderos negativos**). La sensibilidad y la especificidad se determinan comparando los resultados del cribado con los de una prueba diagnóstica definitiva (tabla 13-1).

Las pruebas de cribado rara vez, o nunca, son 100% sensibles y 100% específicas. Esto se debe a que el intervalo de los valores de la prueba en la población con la enfermedad se superpone a los de la población no afectada (fig. 13-1). Así, los resultados de una prueba de cribado (a diferencia de la prueba diagnóstica de seguimiento definitiva) serán incorrectos para algunos miembros de la población. Normalmente se designa un valor de corte para separar la parte de la población con la enfermedad y la parte sin la enfermedad. Normalmente se persigue un equilibrio entre el impacto de la no detección o baja sensibilidad (esto es, una mayor **tasa de falsos negativos**) con el impacto de la baja especificidad (una mayor **tasa de falsos positivos**), de tal forma que uno compense al otro. Si el precio por no detectar personas afectadas es elevado (como en la PKU no tratada), se reduce el valor de corte para que se detecten la práctica totalidad de los casos con la enfermedad (mayor sensibilidad). Esto también reduce la especificidad al aumentar el número de personas no afectadas con resultados positivos (falsos positivos) y deben someterse a pruebas diagnósticas posteriores. Si la confirmación de una prueba positiva es cara o peligrosa, se minimizan las tasas de falsos positivos (esto es, el valor de corte se aumenta, lo que resulta en una alta especificidad a expensas de la sensibilidad).

FIGURA 13-1

Distribución de la creatinina (CK) en mujeres normales y en mujeres que son portadoras heterocigóticas de una mutación en el gen de la distrofia muscular de Duchenne. Obsérvese la superposición de la distribución entre los dos grupos: unas dos terceras partes de las portadoras tienen valores de CK que superan el percentil 95 en las mujeres normales. Si se emplea el percentil 95 como valor de corte para identificar a las portadoras, la sensibilidad de la prueba es del 67% (esto es, se detectarán dos terceras partes de las portadoras) y la especificidad es del 95% (esto es, el 95% de las mujeres normales se identificarán correctamente).



Los elementos básicos de la validez de una prueba son la sensibilidad (la proporción de verdaderos positivos detectados correctamente) y la especificidad (la proporción de verdaderos negativos detectados correctamente). Cuando la sensibilidad aumenta, se reduce la especificidad, y viceversa.

Una de las principales preocupaciones en el contexto clínico es la exactitud de una prueba de cribado positiva. Es necesario conocer la proporción de las personas con un resultado positivo que realmente sufren la enfermedad en cuestión (esto es,  $a/[a+b]$  en la tabla 13-1). Esta cantidad se define como el **valor predictivo positivo**. También es útil conocer el **valor predictivo negativo**, que es la proporción de las personas con un resultado negativo que en realidad no padecen la enfermedad [ $d/(c+d)$ ].

Los conceptos de sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo pueden ilustrarse con un ejemplo. La hiperplasia suprarrenal congénita (CAH, del inglés *congenital adrenal hyperplasia*) debida a deficiencia de 21 hidroxilasa es una alteración congénita de la biosíntesis de los esteroides que puede producir genitales ambiguos en las mujeres y crisis suprarrenales en ambos sexos. La prueba de cribado, un análisis de la 17-hidroxiprogesterona, tiene una sensibilidad de alrededor del 95% y una especificidad del 99% (tabla 13-2). La prevalencia de la CAH se sitúa en torno a 1/10.000 en la mayoría de las poblaciones de raza blanca, pero asciende hasta 1/400 en la población Yupik nativa de Alaska.

TABLA 13-2

Resultados hipotéticos del cribado de la hiperplasia suprarrenal congénita en una población de raza blanca de baja prevalencia y una población Yupik de alta prevalencia\*

Resultado de la prueba de cribado	CAH presente	CAH ausente
<b>Positivo</b>		
Raza blanca	47	5.000
Yupik	24	100
<b>Negativo</b>		
Raza blanca	3	494.950
Yupik	1	9.875

\*Valor predictivo positivo en la raza blanca =  $47/(47+5.000) \approx 1\%$ ; Valor predictivo positivo en los Yupik =  $24/(24+100) \approx 19\%$ .  
CAH, hiperplasia suprarrenal congénita.



TABLA 13-3

## Características de determinados programas de cribado neonatal

Enfermedad	Herencia	Prevalencia	Prueba de cribado	Tratamiento
Fenilcetonuria	Autosómico recesivo	1/10.000–1/15.000	Espectrometría de masas en tándem	Restricción de la fenilalanina en la alimentación
Galactosemia	Autosómico recesivo	1/50.000–1/100.000	Análisis de la transferasa	Restricción de la galactosa en la alimentación
Hipotiroidismo congénito	Normalmente esporádico	1/5.000	Medición de la tiroxina ( $T_4$ ) o la tirotrópina (TSH)	Reposición hormonal
Drepanocitosis	Autosómico recesivo	1/400–1/600 personas de raza negra	Focalización isoelectrónica o diagnóstico mediante DNA	Penicilina profiláctica
Fibrosis quística	Autosómico recesivo	1/2.500	Tripsinógeno inmunorreactivo confirmado mediante diagnóstico del DNA	Antibióticos, fisioterapia torácica, reposición de enzima pancreática si es necesario

(Datos provenientes de las directrices del American College of Medical Genetics, <http://www.acmg.net/resources/policies/ACT/condition-analyte-links.htm> (consultado el 10 de marzo de 2009))

Supongamos que se ha elaborado un programa de cribado de la CAH en las dos poblaciones. En una población de 500.000 personas de raza blanca, la tasa de falsos positivos (1 - especificidad) es del 1%. Así, unas 5.000 personas no afectadas obtendrán un resultado positivo. Con una sensibilidad del 95%, se detectarán 47 de las 50 personas de raza blanca que tienen CAH con una prueba positiva. Obsérvese que la gran mayoría de las personas con un resultado positivo no tendrán CAH: el valor predictivo positivo es  $47/(47 + 5.000)$ , o inferior al 1%. Supongamos ahora que 10.000 miembros de la población Yupik se someten a una prueba de cribado de la CAH. Tal como indica la tabla 13-2, 24 personas de 25 con CAH obtendrán una prueba positiva y 100 personas sin CAH también resultarán en un resultado positivo. Aquí, el valor predictivo positivo es muy superior al de la población de raza blanca:  $24/(24 + 100) = 19\%$ . Este ejemplo ilustra un principio importante: *Para un nivel determinado de sensibilidad y especificidad, el valor predictivo positivo de una prueba aumenta a medida que lo hace la prevalencia de la enfermedad.*

El valor predictivo positivo de una prueba de cribado se define como el porcentaje de pruebas positivas que son verdaderos positivos. Aumenta a medida que lo hace la prevalencia del trastorno buscado.

### Cribado neonatal de alteraciones congénitas del metabolismo

Los programas de cribado neonatal representan una oportunidad ideal para la detección presintomática y la prevención de la enfermedad genética. En estos momentos, todos los estados de Estados Unidos criban la PKU, la galactosemia (v. cap. 7) y el hipotiroidismo en los recién nacidos. Todos estos trastornos cumplen los criterios antes enumerados para el cribado poblacional. Todos son trastornos que suponen un riesgo significativo de retraso mental que puede prevenirse mediante la detección temprana y una intervención eficaz.

En los últimos años, la mayoría de los estados norteamericanos y muchas otras naciones han instaurado programas de cribado para identificar a los recién nacidos con trastornos de la hemoglobina (p. ej., drepanocitosis). Estos programas se justifican por el hecho de que hasta el 25% de los niños no tratados con drepanocitosis mueren por infecciones antes de los 5 años de edad (v. cap. 3). Hay un tratamiento eficaz disponible, en forma de antibióticos profilácticos.

Algunas comunidades han empezado a cribar la distrofia muscular de Duchenne midiendo las concentraciones de creatinina en los recién nacidos. El objetivo no es el tratamiento presintomático, sino la identificación de las familias que deben recibir asesoramiento genético para tomar decisiones informadas sobre la reproducción. Los trastornos para los cuales suele realizarse un cribado neonatal se resumen en la tabla 13-3.

Muchos estados norteamericanos y países europeos han establecido un cribado neonatal ampliado. La espectrometría de masas en tándem (v. cap. 3) puede detectar anomalías en el metabolismo intermediario de los azúcares, las grasas y las proteínas que caracterizan más de 30 trastornos metabólicos (v. cap. 7). Se han elaborado programas para afrontar los resultados positivos y ofrecer un tratamiento rápido a los estados patológicos comprobados.

El cribado neonatal es una estrategia eficaz de salud pública para trastornos tratables como la fenilcetonuria, el hipotiroidismo, la galactosemia y la drepanocitosis. Recientemente, el uso de la espectrometría de masas en tándem ha ampliado el número de enfermedades que pueden detectarse mediante cribado neonatal.

### Cribado de heterocigotos

Los principios antes mencionados del cribado poblacional pueden aplicarse a la detección de portadores no afectados de mutaciones causantes de enfermedad. La población diana es un grupo de riesgo conocido. La intervención consiste en la presentación de las cifras del riesgo y las opciones como el diagnóstico prenatal. Normalmente, las enfermedades genéticas aptas para el cribado de heterocigotos son trastornos autosómicos recesivos en los cuales se dispone de diagnóstico prenatal y asesoramiento genético factibles y exactos.

Un ejemplo del cribado de heterocigotos de gran éxito es el programa de cribado de Tay-Sachs en Norteamérica. La enfermedad de Tay-Sachs infantil es un trastorno lisosómico autosómico recesivo que cursa con una deficiencia de la enzima lisosómica  $\beta$ -hexosaminidasa A (HEX A) (v. cap. 7), lo que provoca la acumulación del sustrato, gangliosida  $GM_2$ , en los lisosomas neuronales. La acumulación de este sustrato daña las neuronas y causa ceguera, convulsiones, hipotonía y muerte para los 5 años de edad aproximadamente. La enfermedad de Tay-Sachs es espe-



cialmente común en los judíos asquenazíes, con una frecuencia de heterocigotos de alrededor de 1 por cada 30. Así, esta población es un candidato lógico para el cribado de heterocigotos. Se dispone de pruebas exactas para detectar portadores (análisis de la HEX A o prueba del DNA directo para detectar mutaciones). Dado que la enfermedad es invariablemente mortal, opciones como la interrupción del embarazo o la inseminación artificial de donantes no portadores son aceptables para la mayoría de las parejas. Se llevó a cabo una iniciativa bien planificada para educar a los miembros de la población diana acerca de los riesgos, las pruebas y las opciones disponibles. Como consecuencia del cribado, el número de nacimientos con enfermedad de Tay-Sachs en los judíos asquenazíes de Estados Unidos y Canadá descendió en un 90%, de entre 30 y 40 al año antes de 1970, hasta 3-5 al año en la década de 1990, y cero en el 2003.

La  $\beta$ -talasemia mayor, otro trastorno autosómico recesivo grave, es especialmente frecuente en muchas poblaciones mediterráneas y del sur de Asia (v. cap. 3). Los eficaces programas de detección de portadores han producido un descenso del 75% en la prevalencia de los recién nacidos con este trastorno en Grecia, Chipre e Italia. El cribado de portadores también es posible en la fibrosis quística, otro trastorno autosómico recesivo (comentario clínico 13-2). En la tabla 13-4 se presenta una lista de determina-

dos trastornos para los cuales se han desarrollado programas de cribado de heterocigotos en los países industrializados.

Además de los criterios para el establecimiento de un programa de cribado poblacional de trastornos genéticos, se han elaborado directrices acerca de los aspectos éticos y legales de los programas de cribado de heterocigotos que se resumen en el cuadro 13-2.

**El cribado de heterocigotos consiste en la realización de pruebas (en el nivel fenotípico o genotípico) a una población diana con el fin de detectar a los portadores no afectados de un gen patológico. Los portadores reciben información sobre los riesgos y las opciones reproductivas.**

### Diagnóstico presintomático

Con el desarrollo del diagnóstico genético a través del análisis de ligamiento y la detección directa de mutaciones, se ha permitido el diagnóstico presintomático de numerosas enfermedades genéticas. Es posible comprobar si las personas en riesgo han heredado una mutación causante de enfermedad antes de que desarrollen síntomas clínicos del trastorno. El diagnóstico presintomático está disponible, por ejemplo, en la enfermedad de Huntington, la poliquistosis renal adulta, la hemocromato-



### COMENTARIO CLÍNICO 13-2

#### Cribado poblacional de la fibrosis quística

Se han observado más de 1.500 mutaciones en el gen *CFTR*, aunque algunas son variantes benignas, la mayoría pueden causar fibrosis quística. Comprobar todas las mutaciones observadas en un programa de cribado poblacional no sería factible desde el punto de vista tecnológico. No obstante, de las mutaciones que pueden causar fibrosis quística en las personas de raza blanca, alrededor del 70% son la delección de tres bases denominada  $\Delta F508$  (v. cap. 4). En esta población, el cribado de portadores mediante la detección de  $\Delta F508$  basada en la PCR identificaría aproximadamente al 90% de las parejas en las cuales al menos uno de los miembros es portador heterocigótico de esta mutación (1-0,30<sup>2</sup>, donde 0,30<sup>2</sup> representa la frecuencia de las parejas de portadores en las cuales ninguno tiene la mutación  $\Delta F508$ ). En la actualidad se recomienda buscar simultáneamente 25 de las mutaciones de *CFTR* más frecuentes, lo cual detectará en torno al 85% de la totalidad de las mutaciones de *CFTR* en las personas de ascendencia europea (dado que las frecuencias de

las mutaciones varían entre las poblaciones, esta cifra es algo inferior en otras poblaciones estadounidenses como las personas de raza negra y los hispanos). En las personas de raza blanca se identificarían el 98% de las parejas en las cuales al menos uno de los miembros es portador de una mutación causante de fibrosis quística (esto es, 1-0,15<sup>2</sup>), lo que arroja un grado elevado de sensibilidad. El American College of Medical Genetics y el American College of Obstetricians and Gynecologists recomiendan que a las parejas que están planificando un embarazo, o que están embarazadas, se les debe ofrecer un cribado del estado de portador de la fibrosis quística. Las parejas en las cuales los dos progenitores son heterocigotos representarían un subconjunto de la población al que podría ofrecerse el diagnóstico prenatal de la fibrosis quística. En estos momentos, el cribado de la fibrosis quística se realiza en la población neonatal, normalmente mediante un análisis del tripsinógeno inmunorreactivo, seguido, si está indicado, de pruebas de detección directa de mutaciones de *CFTR*.

TABLA 13-4

Ejemplos selectos de programas de cribado de heterocigotos en grupos étnicos específicos

Enfermedad	Grupo étnico	Frecuencia de los portadores	Frecuencia de las parejas en riesgo	Incidencia de la enfermedad en los recién nacidos
Drepanocitosis	Personas de raza negra	1/12	1/150	1/600
Enfermedad de Tay-Sachs	Judíos asquenazíes	1/30	1/900	1/3.600
$\beta$ -Talasemia	Griegos, italianos	1/30	1/900	1/3.600
$\alpha$ -Talasemia	Personas del sudeste asiático, chinos	1/25	1/625	1/2.500
Fibrosis quística	Personas del norte de Europa	1/25	1/625	1/2.500
Fenilcetonuria	Personas del norte de Europa	1/50	1/2.500	1/10.000

*Modificado a partir de McGinniss MJ, Kaback MM. Carrier screening. En: Rimoin DL, Conner JM, Pyeritz RE, Korf BR, eds. Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics. 5.ª ed. Nueva York: Churchill Livingstone; 2007. p. 752-62*



## CUADRO 13-2

**Directrices para las políticas públicas sobre el cribado de heterocigotos**

Directrices recomendadas:

El cribado debe ser voluntario y debe garantizarse la confidencialidad.

El cribado requiere el consentimiento informado.

Los profesionales que realizan cribados tienen la obligación de garantizar que el programa incluye una educación y asesoramiento suficientes.

Es necesario un control de la calidad de todos los aspectos de las pruebas analíticas, incluyendo pruebas sistemáticas de competencia, y éste debe implementarse lo antes posible.

Debe haber un acceso igualitario a las pruebas.

*De Elias S, Annas GJ, Simpson JL. Carrier screening for cystic fibrosis: implications for obstetric and gynecologic practice. Am J Obstet Gynecol. 1991;164:1077-83.*

sis y el cáncer de mama autosómico dominante. Al informar a las personas de si son portadoras o no de una mutación causante de enfermedad, el diagnóstico presintomático puede ayudar a tomar decisiones reproductivas. Puede tranquilizar a quienes descubren que no son portadores de una mutación causante de enfermedad. En algunos casos, el diagnóstico temprano puede mejorar el control de la salud. Por ejemplo, las personas que heredan una mutación autosómica dominante de cáncer de mama pueden someterse a mamografías a una edad más temprana para aumentar las probabilidades de una detección precoz del tumor. Las personas en riesgo de heredar mutaciones de *RET* (v. cap. 11), que tienen muchas probabilidades de desarrollar neoplasia endocrina múltiple de tipo 2 (MEN2), pueden someterse a una tiroidectomía profiláctica para reducir la probabilidad de desarrollar un cáncer. Quienes heredan mutaciones que causan algunas formas de cáncer de colon familiar (poliposis cólica adenomatosa [APC] y cáncer colorrectal hereditario no polipósico [HNPCC]; v. cap. 11) también pueden beneficiarse de un diagnóstico y un tratamiento tempranos.

Dado que la mayoría de las enfermedades genéticas son relativamente infrecuentes en la población general, el cribado presintomático universal no es factible en estos momentos. Normalmente sólo se recomienda a las personas que se sabe están en riesgo de sufrir la enfermedad, en general debido a antecedentes familiares positivos.

**En ocasiones pueden realizarse pruebas genéticas para identificar a las personas que han heredado un gen causante de enfermedad antes de la aparición de los síntomas. Es lo que se denomina diagnóstico presintomático.**

### **Implicaciones psicosociales del cribado y el diagnóstico genéticos**

El cribado de enfermedades genéticas tiene muchas implicaciones sociales y psicológicas. Es necesario sopesar la carga de ansiedad, el coste y la posible estigmatización que conlleva una prueba positiva con la necesidad de detectar la enfermedad. Con frecuencia, las pruebas de cribado se consideran erróneamente un diagnóstico definitivo. Es necesario hacer hincapié en el concepto de que una prueba de cribado positiva no indica necesariamente la presencia de la enfermedad a quienes se someten a estas pruebas (v. cuadro 13-2).

Los programas de cribado iniciales de portadores de drepanocitosis en la década de 1970 estaban plagados de malentendidos acerca de las implicaciones del estado de portador. En ocasiones, la detección de un portador ocasionaba la cancelación del seguro de salud o la discriminación laboral. Estas experiencias ponen de relieve la necesidad de un asesoramiento genético y una educación pública eficaces. Otros problemas son el derecho a decidir no someterse a la prueba y el potencial de invasión de la privacidad.

Los aspectos sociales, psicológicos y éticos del cribado genético se complicarán a medida que las técnicas más recientes de diagnóstico del DNA sean más accesibles. Por ejemplo, aun cuando se dispone del diagnóstico presintomático de la enfermedad de Huntington, varios estudios han revelado que menos del 20% de las personas en riesgo eligieron esta opción. En gran medida, esto es reflejo del hecho de que en estos momentos no se dispone de ningún tratamiento eficaz para este trastorno. El diagnóstico presintomático del estado de portador de *BRCA1* y *BRCA2* en familias con cáncer de mama y ovárico también ha recibido respuestas similares. En parte, es una reacción al coste de la prueba: debido al gran número de mutaciones diferentes de *BRCA1* o *BRCA2* que pueden causar cáncer de mama, la prueba consiste normalmente en la secuenciación de todos los exones y región promotora de ambos genes, así como de algunas secuencias intrónicas cercanas a cada exón. Se trata de un procedimiento caro. Se sabe que medidas preventivas como la mastectomía y la ovariectomía profilácticas (eliminación de las mamas y los ovarios, respectivamente) reducen en gran medida el riesgo de cáncer, pero no lo eliminan por completo.

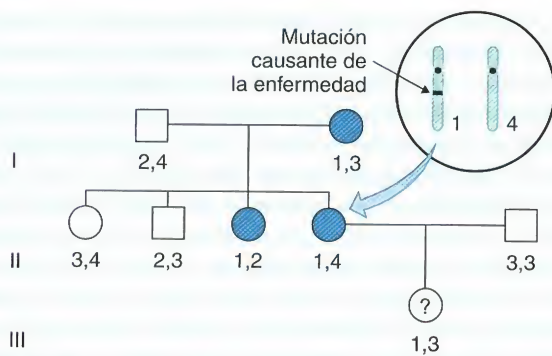
En algunas enfermedades genéticas, como los síndromes autosómicos dominantes de cáncer de colon, el diagnóstico precoz puede llevar a una mejor supervivencia gracias a la disponibilidad de tratamientos preventivos eficaces (colectomía o polipectomía para los pólipos de colon precancerosos). Además, muchas personas a riesgo descubrirán que no son portadoras de la enfermedad, lo que les permitirá evitar intervenciones diagnósticas desagradables (y posiblemente peligrosas) como la colonoscopia y la mamografía. Sin embargo, a medida que el cribado de estas enfermedades se hace más común, deben abordarse también los problemas de privacidad y confidencialidad y la necesidad de una comunicación exacta de la información sobre el riesgo.

### **INSTRUMENTOS MOLECULARES PARA LA DETECCIÓN Y EL DIAGNÓSTICO**

Hasta hace poco, el cribado genético solía basarse en análisis del fenotipo de la enfermedad, como el análisis de la  $\beta$ -hexosaminidasa para la enfermedad de Tay-Sachs o el análisis de la creatinina para la distrofia muscular de Duchenne. Los avances en la tecnología del DNA han permitido realizar el diagnóstico en el nivel del genotipo. En algunos casos se emplea el análisis de ligamiento para determinar si una persona ha heredado un gen causante de enfermedad, pero en la mayoría de los casos se han desarrollado análisis directos de las mutaciones causantes de enfermedad. En estos momentos el diagnóstico genético en el nivel del DNA está complementando, y en muchos casos suplantando, las pruebas basadas en análisis fenotípicos.

El análisis de ligamiento y el diagnóstico directo de la mutación directa se han empleado en pruebas diagnósticas en familias, para el diagnóstico prenatal de trastornos genéticos y, más recientemente, en el cribado poblacional. Las mejoras tecnológicas y la



**FIGURA 13-2**

En esta genealogía para el cáncer de mama autosómico dominante, el análisis de un marcador estrechamente ligado del cromosoma 17 revela que la mutación se encuentra en el mismo cromosoma que el alelo marcador 1 de la madre afectada de la generación II. Esto indica que la hija de la generación III ha heredado el cromosoma que contiene la mutación de su madre y tiene muchas probabilidades de desarrollar un tumor de mama.

mayor demanda de pruebas han llevado a crear laboratorios moleculares clínicos en muchos centros médicos de todo el mundo.

### Análisis de ligamiento

Los polimorfismos del DNA (sobre todo los polimorfismos por repeticiones cortas en tándem, STRP) pueden emplearse como marcadores en el análisis de ligamiento, tal como se describe en el capítulo 8. Una vez determinada la fase de ligamiento en una familia, es posible analizar el locus marcador para determinar si una persona en riesgo ha heredado un segmento cromosómico que contiene una mutación causante de enfermedad o un segmento homólogo que contiene un alelo normal (fig. 13-2). Dado que este método utiliza marcadores ligados pero no implica el examen directo de las mutaciones causantes de enfermedad, es una forma de **diagnóstico indirecto**.

El análisis de ligamiento se ha empleado con éxito en el diagnóstico de muchas de las enfermedades genéticas comentadas en este texto. En principio puede utilizarse para diagnosticar cualquier enfermedad que haya sido mapeada genéticamente. Tiene la ventaja de que no es necesario conocer el gen responsable de la enfermedad ni su producto. El marcador sólo nos dice si la persona a riesgo ha heredado la región cromosómica que contiene una mutación causante de enfermedad.

Los inconvenientes de este método son que es necesario realizar la prueba a varios miembros de la familia para determinar la fase de ligamiento; no todos los marcadores son informativos (suficientemente heterocigóticos) en todas las familias (en el cap. 8 se hallará una descripción de las familias no informativas); y puede producirse una recombinación entre el marcador y la mutación causante de enfermedad, lo que introduce una fuente de error diagnóstico.

Como se dijo en el capítulo 8, la utilización de marcadores STRP altamente polimórficos aumentan en gran medida la probabilidad de que un marcador sea informativo en una familia. El grado de información puede aumentarse también empleando múltiples polimorfismos marcadores, todos los cuales están estrechamente ligados al locus patológico. El uso de marcadores a ambos lados del locus de la enfermedad puede alertar al investigador de la presencia de una recombinación.

El análisis de ligamiento, una forma de diagnóstico genético indirecto, emplea marcadores ligados para determinar si una persona ha heredado un cromosoma con un gen patológico de su progenitor. Los inconvenientes de este método son la necesidad de tipar a numerosos miembros de la familia y las posibilidades de recombinación y emparejamientos no informativos.

### Análisis directo de mutaciones

A veces la mutación causante de enfermedad altera casualmente una secuencia de reconocimiento de una enzima de restricción. En este caso, la propia mutación crea un polimorfismo del sitio de restricción que puede detectarse después de la digestión con esta enzima. Un ejemplo viene dado por la mutación de la anemia drepanocítica, que altera un sitio de reconocimiento de *MstII* en el gen de la  $\beta$ -globina (v. cap. 3, fig. 3-18). Dado que el RFLP resultante refleja directamente la mutación causante de enfermedad, el análisis de RFLP en este contexto constituye un ejemplo de **diagnóstico directo** de la enfermedad. El diagnóstico directo tiene la ventaja de que no precisa información de la familia (la mutación se ve directamente en cada individuo), los emparejamientos no informativos no suponen un problema y la recombinación no produce error. (En la tabla 13-5 se resumen las ventajas e inconvenientes del diagnóstico directo e indirecto.) El principal inconveniente del empleo de RFLP para el diagnóstico directo es que sólo el 5% aproximadamente de las mutaciones causantes de enfermedad afectan a sitios de restricción conocidos.

El diagnóstico genético directo se lleva a cabo tipando la mutación causante de la enfermedad. Potencialmente es más exacto que el diagnóstico indirecto y no requiere información de la familia. Pueden emplearse técnicas de RFLP para el diagnóstico directo si la mutación afecta a un sitio de restricción.

### Oligonucleótidos específicos de alelos

Si se conoce la secuencia de DNA que rodea a una mutación, puede sintetizarse una sonda de oligonucleótidos que se hibridará (experimentará un emparejamiento de bases complementarias) sólo con la secuencia mutada (estas sondas se denominan con frecuencia **oligonucleótidos específicos de alelos**, o ASO). También se sintetiza una segunda sonda que se hibridará con la secuencia normal de DNA. Se emplean condiciones de hibridación más estrictas para que un emparejamiento erróneo de una base evite la hibridación. El DNA de las personas homocigóti-

**TABLA 13-5**

Resumen de los atributos del diagnóstico indirecto y directo

Atributo	Diagnóstico indirecto	Diagnóstico directo
Necesidad de información de la familia	Sí	No
Posibilidad de error debido a recombinación	Sí	No
Los marcadores pueden no ser informativos	Sí	No
Una única prueba puede revelar múltiples mutaciones	Sí	No
Debe conocerse la mutación causante de la enfermedad	No	Sí

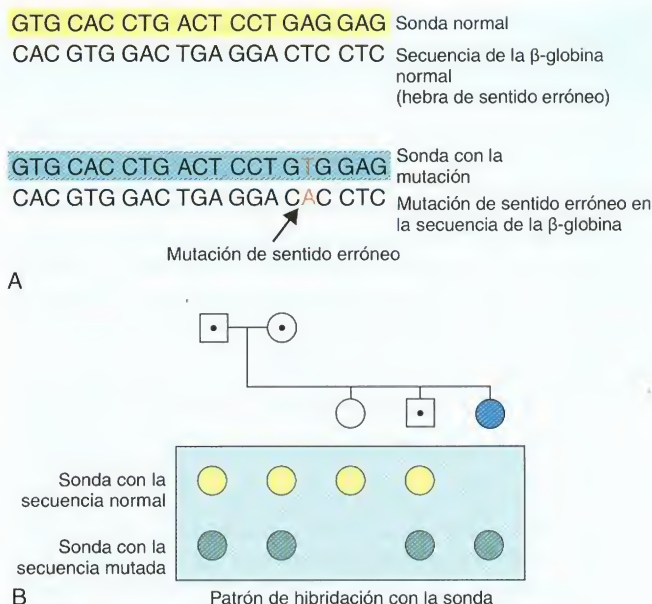


cas para la mutación sólo se hibrida con los ASO que contienen la secuencia mutada, mientras que el DNA de las personas homocigóticas para la secuencia normal se hibrida con los ASO normales. El DNA de los heterocigotos se hibrida con las dos sondas (fig. 13-3). La longitud de las sondas de ASO, normalmente de unos 18-20 nucleótidos, es fundamental. Las sondas más cortas no serían únicas en el genoma y, por tanto, se hibridarían con múltiples regiones. Las sondas más largas son más difíciles de sintetizar correctamente y podrían hibridarse con la secuencia normal y la secuencia mutada al mismo tiempo.

El método de diagnóstico directo con ASO presenta las mismas ventajas que el diagnóstico directo con RFLP. Cuenta con la ventaja adicional de que no se limita a mutaciones que causan alteraciones de los sitios de restricción. No obstante, requiere que se haya clonado y secuenciado al menos parte del gen patológico. Además, cada mutación causante de enfermedad necesita una sonda de oligonucleótidos distinta. Por esta razón, este método, aunque potente, puede ser complicado o no factible si la enfermedad puede estar causada por un gran número de mutaciones diferentes con una frecuencia baja en la población.

**El diagnóstico directo puede realizarse mediante la hibridación del DNA de una persona con sondas de oligonucleótidos específicos de alelos. Este método es factible si se conoce la secuencia de DNA que provoca una enfermedad genética y si el número de mutaciones causantes de enfermedad es limitado.**

Son ejemplos de enfermedades causadas por un número limitado de mutaciones la drepanocitosis y la deficiencia de  $\alpha_1$ -antitripsina (comentario clínico 13-3). Aunque se han identificado más de 1.500 mutaciones causantes de fibrosis quística, las 25 más comunes representan la gran mayoría de las mutaciones en muchas poblaciones (v. comentario clínico 13-2). Así, el diagnóstico directo sólo puede emplearse para identificar a la mayor parte de los portadores homocigóticos y heterocigóticos



**FIGURA 13-3**

**A.** Se construye una sonda de oligonucleótidos específicos de alelos (ASO) de 21 pb (amarillo) para que experimente hibridación complementaria únicamente con la secuencia de la  $\beta$ -globina normal, y otra sonda de ASO (verde) para que experimente hibridación complementaria únicamente con la secuencia de la  $\beta$ -globina que contiene una mutación de sentido erróneo causante de una sustitución de ácido glutámico por valina en la posición 6 del polipéptido de la  $\beta$ -globina (v. cap. 3), lo que provoca drepanocitosis en los homocigotos. **B.** En esta familia, ambos progenitores son portadores heterocigóticos de la mutación de sentido erróneo, por lo que su DNA se hibrida con las dos sondas de ASO. El primer descendiente de sexo femenino tiene un genotipo normal homocigótico, el segundo descendiente es un heterocigoto y el tercero es un homocigoto afectado. Para detectar estos patrones de hibridación con ASO pueden emplearse varios métodos, incluyendo las micromatrices (v. cap. 3).



### COMENTARIO CLÍNICO 13-3

#### Diagnóstico genético de la deficiencia de $\alpha_1$ -antitripsina

La deficiencia hereditaria de la  $\alpha_1$ -antitripsina ( $\alpha_1$ -AT) es uno de los trastornos autosómicos recesivos más frecuentes en las personas de raza blanca y afecta aproximadamente a 1 de cada 2.000-5.000 individuos. La  $\alpha_1$ -AT, que se sintetiza principalmente en el hígado, es un inhibidor de la serinoproteasa. Como su nombre indica, se une a la tripsina. Sin embargo, la  $\alpha_1$ -AT se fija con mucha más fuerza a la elastasa de neutrófilos, una proteasa producida por neutrófilos (un tipo de leucocito) en respuesta a infecciones y sustancias irritantes. Desempeña su papel de unión e inhibidor principalmente en el aparato respiratorio bajo, donde evita que la elastasa de neutrófilos digiera los tabiques alveolares del pulmón.

Las personas con menos del 10-15% del valor normal de la actividad de la  $\alpha_1$ -AT experimentan daños pulmonares significativos y normalmente desarrollan enfisema en la década de los 30, 40 o 50. Además, al menos un 10% desarrollan cirrosis hepática como consecuencia de la acumulación de moléculas variantes de  $\alpha_1$ -AT en el hígado. La deficiencia de  $\alpha_1$ -AT representa casi el 20% de la totalidad de las cirrosis hepáticas no alcohólicas en Estados Unidos. Los consumidores de cigarrillos con deficiencia de  $\alpha_1$ -AT desarrollan enfisema mucho antes que los no fumadores, porque el humo de cigarrillo irrita el tejido pulmonar, aumentando la secreción de elastasa de neutrófilos. Al mismo tiempo, inactiva la  $\alpha_1$ -AT, por lo que también hay una menor inhibición de la elastasa. Un estudio puso de manifiesto que la mediana de la edad de los

no fumadores con deficiencia de  $\alpha_1$ -AT era de 62 años, mientras que en los fumadores con esta enfermedad se situaba en los 40 años. La combinación del consumo de cigarrillos (un factor ambiental) y una mutación de  $\alpha_1$ -AT (un factor genético) produce una enfermedad más grave que cualquiera de estos factores por sí solo; así, constituye un ejemplo de interacción gen-ambiente.

Habitualmente, para detectar la deficiencia de  $\alpha_1$ -AT se empieza con una forma de electroforesis de proteínas, que es barata y está disponible de manera generalizada. La identificación de *SERPINA1*, el gen que codifica la  $\alpha_1$ -AT, permitió las pruebas directas del DNA. Se han identificado más de 100 mutaciones de *SERPINA1*, pero sólo una de ellas, una mutación de sentido erróneo que produce el alelo Z, es frecuente y clínicamente significativa. El 95% de los casos de deficiencia de  $\alpha_1$ -AT son homocigóticos para este alelo. Dos amplios estudios han indicado que el riesgo de desarrollar enfisema en los homocigotos para ZZ es del 70% en los no fumadores y del 90% en los fumadores. Dado que la gran mayoría de los casos de  $\alpha_1$ -AT están causados por una única mutación, es posible diagnosticar la enfermedad eficazmente mediante el uso de sondas de ASO. Una segunda mutación, denominada S, es menos frecuente y reviste menor gravedad, pero también puede detectarse con hibridación con sonda. Las pruebas con ASO suponen un método rápido y sensible (sensibilidad > 95%) para detectar las mutaciones que causan esta importante enfermedad.



CUADRO 13-3

**Limitaciones de las pruebas genéticas**

Aunque las pruebas genéticas ofrecen muchas ventajas, también hay que tener en cuenta sus limitaciones. Estas limitaciones pueden resumirse como sigue:

- Ninguna prueba genética es 100% exacta. Aunque la mayoría de las pruebas genéticas alcanzan un alto grado de exactitud, factores como el mosaicismo pueden complicar el diagnóstico citogenético y pueden producirse errores de genotipado en el diagnóstico de los trastornos monogénicos.
- Las pruebas genéticas revelan mutaciones, no la presencia de enfermedad, porque muchas mutaciones causantes de enfermedad tienen una penetrancia incompleta. Por ejemplo, aproximadamente el 50-80% de las mujeres con mutaciones de *BRCA1* o *BRCA2* desarrollan cáncer de mama y el 70-90% de las personas con mutaciones en uno de los genes del HNPCC desarrollan cáncer colorrectal. Aun cuando la penetrancia está próxima al 100% (como en la neurofibromatosis de tipo 1 o la enfermedad de Huntington), a menudo la detección de la mutación no revela gran cosa de la gravedad o la edad de inicio de la enfermedad.
- Las pruebas genéticas podrían no detectar todas las mutaciones que pueden causar una enfermedad. Aun en ausencia de errores de genotipado o secuenciación, muchas pruebas genéticas carecen de sensibilidad. Por ejemplo, los paneles utilizados común-

mente para detectar mutaciones causantes de fibrosis quística suelen tener una sensibilidad inferior al 90% para detectar los homocigotos (v. comentario clínico 13.2). Cuando hay un gran número de mutaciones distintas que pueden producir una enfermedad genética (p. ej., neurofibromatosis, cáncer de mama autosómico dominante, síndrome de Marfan), podría no ser factible detectar todas las mutaciones posibles. En este caso, el análisis de los marcadores ligados puede ofrecer una exactitud diagnóstica adicional si múltiples miembros de la familia están afectados. Otros factores que pueden reducir la exactitud son la heterogeneidad de locus y la presencia de fenocopias.

- Las pruebas genéticas pueden suscitar complejas consideraciones éticas y sociales. Los resultados de una prueba genética podrían llevar a la estigmatización o la discriminación por empleadores o compañías aseguradoras. No se dispone de tratamiento eficaz para algunas enfermedades genéticas (p. ej., enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer familiar), lo que reduce la utilidad del diagnóstico precoz mediante pruebas genéticas. Dado que las familias tienen genes en común, los resultados de una prueba genética podrían afectar no sólo a la persona estudiada, sino también a otros miembros de la familia (que podrían no desear conocer su riesgo de sufrir la enfermedad genética). Éstas y otras cuestiones éticas y sociales se analizan en más detalle en el capítulo 15.

de fibrosis quística. También es posible el diagnóstico prenatal. El diagnóstico directo, utilizando la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o la técnica de Southern, puede emplearse también para detectar deleciones o duplicaciones (p. ej., las del gen de la distrofina que causan la mayoría de los casos de distrofia muscular de Duchenne). En la actualidad se dispone de pruebas genéticas clínicas para las más de 1.500 enfermedades genéticas, incluyendo la práctica totalidad de los trastornos monogénicos descritos en este manual. A pesar de su amplia disponibilidad, debe tenerse en cuenta que las pruebas genéticas, como todas las intervenciones, tienen varias limitaciones (cuadro 13-3).

**Otros métodos de diagnóstico directo**

El método de los ASO (v. fig. 13-3) se utiliza con frecuencia para detectar mutaciones directas. Hay muchas otras técnicas que también pueden emplearse para detectar mutaciones, incluyendo algunas de las descritas en el capítulo 3 (p. ej., secuenciación directa, segmentación de emparejamientos erróneos de DNA y MLPA). Las micromatrices o *microarrays* (chips de DNA, también descritos en el cap. 3) se utilizan ahora ampliamente para detectar mutaciones a gran escala. Las micromatrices tienen numerosas propiedades convenientes, incluyendo la miniaturización y el procesamiento computarizado automático. Pueden diseñarse para analizar grandes cantidades de variantes de secuencias (incluyendo mutaciones causantes de enfermedad) en un único análisis rápido (cuadro 13-4). Por ejemplo, una micromatriz contiene miles de sondas de oligonucleótidos que se hibridan con grandes cantidades de posibles variantes de secuencias en los genes *CYP2D6* y *CYP2C19*. Los productos de estos genes influyen en el metabolismo de aproximadamente el 25% de los fármacos con receta, y el análisis de su variación podría predecir cómo responderán a los mismos los pacientes individuales.

La **espectrometría de masas**, un método de uso común en la química, también se está estudiando como instrumento para detectar mutaciones con rapidez. Esta técnica detecta diferen-

cias diminutas en la masa de moléculas de DNA amplificadas mediante PCR, que representan variaciones de la secuencia de DNA. La espectrometría de masas, que ofrece las ventajas de una alta velocidad y una gran exactitud, se ha utilizado, por ejemplo, para detectar mutaciones de los genes *CFTR* y *APOE*.

Otra forma de espectrometría de masas, la **espectrometría de masas en tándem**, se emplea cada vez más para cribar en los recién nacidos variantes proteínicas que indican trastornos de los aminoácidos (p. ej., PKU, tirosinemia, homocistinuria), trastornos de los ácidos orgánicos y trastornos de la oxidación de los ácidos grasos (p. ej., deficiencias de MCAD y LCHAD; v. cap. 7 y v. un punto anterior de este capítulo). Este método empieza con una muestra de material extraída de una gota de sangre seca, que se analiza con dos espectrómetros de masas. El primero separa las moléculas ionizadas según su masa y las moléculas se fragmentan. El segundo evalúa la masa y la carga de estos fragmentos, lo que permite a un ordenador generar un perfil molecular de la muestra. La espectrometría de masas en tándem es muy exacta y muy rápida: puede cribar más de dos decenas de trastornos en aproximadamente dos minutos.

**Los nuevos métodos de detección directa de mutaciones, incluyendo el uso de micromatrices (o *microarrays*) y espectrometría de masas, han incrementado de manera considerable la velocidad y la exactitud del diagnóstico genético. La espectrometría de masas en tándem puede emplearse para buscar variantes proteicas que son características de varios trastornos neonatales y constituye, por tanto, un útil instrumento de cribado.**

**DIAGNÓSTICO PRENATAL DE TRASTORNOS GENÉTICOS Y ANOMALÍAS CONGÉNITAS**

El diagnóstico prenatal es uno de los principales centros de interés de las pruebas genéticas y varias áreas tecnológicas importantes han evolucionado para ofrecer este servicio. El objetivo



## CUADRO 13-4

## Pruebas genéticas directas al consumidor

Varias compañías privadas ofrecen pruebas genéticas basadas en micromatrices directamente al consumidor. Normalmente, el cliente recoge y envía un frotis bucal o un enjuague. Se extrae el DNA de la muestra y se hibrida con una micromatriz en la que pueden buscarse al mismo tiempo un gran número de variantes del DNA, incluyendo algunas de las variantes asociadas, por ejemplo: a fibrosis quística; hemocromatosis; degeneración macular asociada a la edad; diabetes de tipo 1; diabetes de tipo 2; psoriasis, y cáncer de mama, próstata y colorrectal. Se informa al cliente de los resultados y se le da información explicativa para ayudarlo a interpretarlos. En algunos casos se dispone de asesoramiento genético. El coste de esta intervención suele oscilar entre cientos y miles de dólares.

Este tipo de pruebas, denominadas a veces «genómica recreativa», tienen un atractivo comprensible. Muchas personas quieren saber más de sus genomas y de cómo la variación del DNA podría afectar a su salud. Probablemente, muchas de ellas presentarán los resultados a sus médicos de atención primaria a la espera de explicaciones e incluso predicciones. Hay que tener en cuenta varias consideraciones importantes.

Para la mayoría de los trastornos patológicos, estas pruebas tienen una sensibilidad y especificidad relativamente bajas. Un resultado positivo rara vez predice la enfermedad con precisión (v. cuadro 13-3) y un resultado negativo no debe inducir una falsa sensación de seguridad. Para la mayoría de las enfermedades multifactoriales comunes no se han identificado aún la mayoría de las variantes genéticas responsables, y, como se dice en el capítulo 12, normalmente los factores no genéticos desempeñan un papel importante en la etiología de la enfermedad. El relativo aumento del riesgo de sufrir una enfermedad asociado a la mayoría de las variantes es bastante pequeño, del orden de unos pocos puntos porcentuales. En general, estas estimaciones del riesgo se basan en poblaciones específicas, normalmente europeos o norteamericanos de ascendencia europea, y podrían no aplicarse con exactitud a los miembros de otras poblaciones. Los resultados conllevan un potencial de malentendidos considerable y muchos de los problemas descritos en el cuadro 13-3 (estigmatización, posible pérdida de la privacidad) se aplican a las pruebas directas al consumidor. Por estas razones, este tipo de pruebas genéticas deben observarse con una cautela considerable.

principal del diagnóstico prenatal es ofrecer información a las familias en riesgo para que puedan tomar decisiones informadas durante el embarazo. Los posibles beneficios de las pruebas prenatales consisten en que permiten tranquilizar a las familias en riesgo cuando el resultado es normal; ofrecen información sobre el riesgo a parejas que, sin esta información, decidirían no iniciar un embarazo; permiten a las parejas prepararse psicológicamente para el nacimiento de un bebé afectado; ayuda al profesional sanitario a planificar el parto, el tratamiento y la atención del niño cuando se diagnostica una enfermedad en el feto, y además ofrece información sobre el riesgo a las parejas que tienen la opción de interrumpir el embarazo.

Teniendo en cuenta la controversia que suscita la interrupción del embarazo, debe subrayarse que la gran mayoría de los diagnósticos prenatales arrojan un resultado normal. Así, la mayoría de las familias se sienten tranquilizadas y sólo una pequeña minoría se enfrenta al problema de considerar una interrupción del embarazo.

Tanto el cribado como las pruebas diagnósticas pueden llevarse a cabo antes del nacimiento. Un ejemplo de prueba de cribado poblacional es el análisis del suero materno a las 15 semanas de gestación para detectar valores elevados o recudidos

de  $\alpha$ -fetoproteína (AFP) y otros componentes séricos indicativos de un embarazo anormal. Un resultado positivo identifica al subgrupo que debe someterse a nuevas pruebas para detectar síndromes de aneuploidía o defectos del tubo neural (DTN o NTD, del inglés *neural tube defects*). Una amniocentesis posterior (la extracción de líquido amniótico durante el embarazo) representaría una prueba diagnóstica más exacta y específica. Los métodos de diagnóstico prenatal pueden dividirse en dos tipos principales: análisis de los tejidos fetales (amniocentesis, muestreo de vellosidades coriónicas, cordocentesis y diagnóstico genético preimplantacional) y visualización del feto (ecografía, resonancia magnética). En esta sección se describe cada uno de estos procedimientos, así como su exactitud, seguridad y viabilidad.

### Amniocentesis

Tradicionalmente, la amniocentesis se realiza entre las 15 o 17 semanas después de la fecha de la última regla (FUR) de la mujer. Una vez que la ecografía a tiempo real localiza la placenta y determina la posición del feto, se inserta una aguja en el saco amniótico a través de la pared abdominal (fig. 13-4). Se extraen entre 20 y 30 ml de líquido amniótico; este líquido contiene células vivas (amniocitos) del feto. Los amniocitos se cultivan para aumentar su número (un procedimiento que requiere hasta 7 días) y los amniocitos cultivados se someten a pruebas citogenéticas estándar. Además, pueden cultivarse células para análisis bioquímicos o diagnóstico basado en el DNA de cualquier enfermedad genética de la que se dispongan pruebas diagnósticas. Normalmente, los resultados de las pruebas citogenéticas están disponibles en 10 o 12 días. Dado que la hibridación fluorescente *in situ* (FISH) puede realizarse con un número pequeño de amniocitos no cultivados, ésta puede ofrecer un indicio de aneuploidía fetal en sólo 1 o 2 días. Si el resultado de la FISH es positivo, se recomienda un diagnóstico confirmatorio posterior mediante métodos citogenéticos rutinarios. Las indicaciones para el diagnóstico prenatal mediante amniocentesis se enumeran en el cuadro 13-5.

La amniocentesis también se emplea para medir la AFP, una proteína fetal producida inicialmente por el saco vitelino y luego por el hígado fetal. El valor de AFP aumenta normalmente en el líquido amniótico hasta las 10-14 semanas de gestación y luego disminuye a un ritmo constante. La AFP del líquido amniótico es significativamente superior en los embarazos en los que el feto tiene un DTN. Cuando se emplea un análisis de la AFP con ecografía (v. más adelante) en el segundo trimestre, puede identificarse a más del 98% de los fetos con espina bífida abierta y a la práctica totalidad de los anencefálicos. En general, en las mujeres que se someten a amniocentesis para un análisis citogenético, también se mide la concentración de AFP del líquido amniótico.

Además de un DTN fetal, hay otras causas de AFP elevada (o aparentemente elevada) en el líquido amniótico. Entre ellas se encuentran la infraestimación de la edad gestacional, la muerte fetal, la presencia de gemelos, la contaminación de la sangre y varias malformaciones específicas (p. ej., onfalocele o gastrosquisis, que son defectos de la pared abdominal). Normalmente, una ecografía dirigida puede distinguir entre estas alternativas.

La seguridad y exactitud de la amniocentesis se han demostrado en amplios estudios en colaboración. El riesgo de complicaciones maternas es muy bajo. Aproximadamente el 1% de las madres sufren pérdida de líquido transitoria y las infecciones maternas son muy raras. El riesgo más preocupante es la pérdida fetal. La amniocentesis incrementa el riesgo de pérdida fetal en no más de un 0,5% respecto al riesgo normal



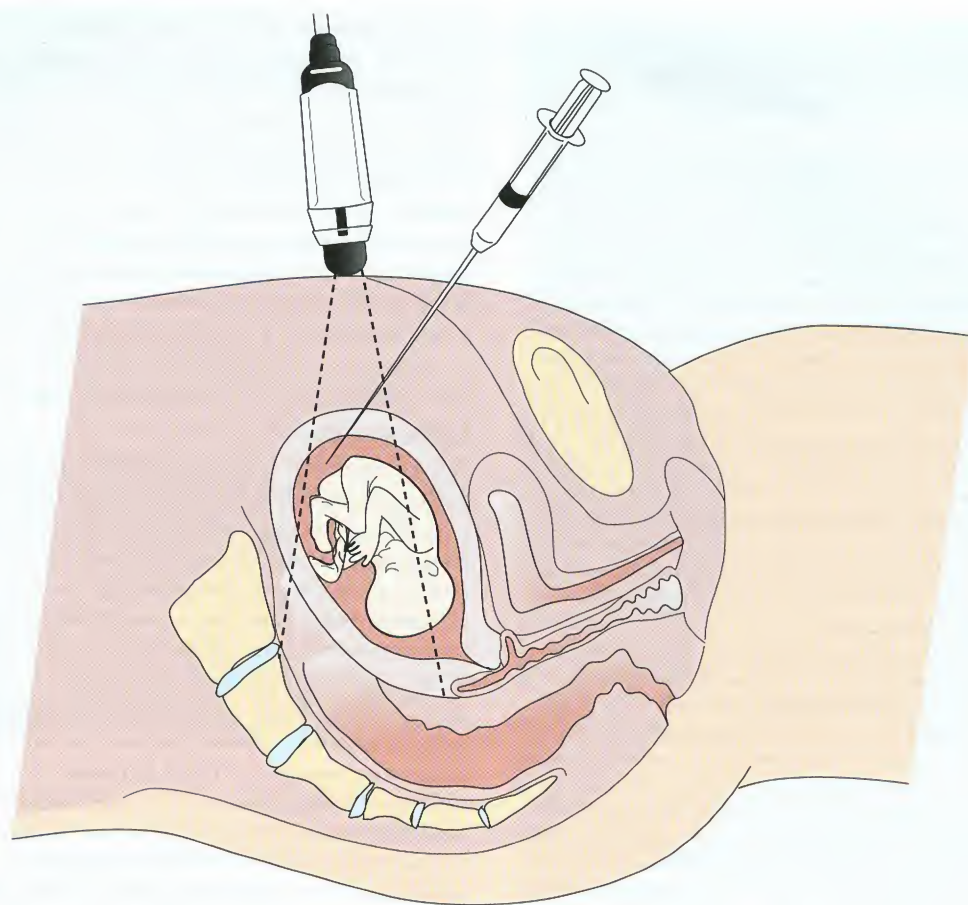
**FIGURA 13-4**

Ilustración esquemática de una amniocentesis, en la que se extraen de 20 a 30 ml de líquido amniótico por vía transabdominal (con guía ecográfica), normalmente a las 15-17 semanas de gestación.

**CUADRO 13-5****Indicaciones para el diagnóstico prenatal con amniocentesis**

Edad materna > 35 años  
 Hijo previo con anomalía cromosómica  
 Antecedentes de anomalía cromosómica estructural en un progenitor  
 Antecedentes familiares de anomalía genética diagnosticable mediante análisis bioquímico o del DNA  
 Riesgo elevado de defecto del tubo neural debido a antecedentes familiares positivos

a las 15-17 semanas de la FUR (esto es, si el riesgo de pérdida del embarazo a las 17 semanas fuera del 3% en las madres que no se someten a amniocentesis, éste aumentaría hasta el 3,5% en las que se someten a la intervención). Es necesario sopesar el riesgo de pérdida fetal con la probabilidad de que el feto sufra un trastorno diagnosticable (comentario clínico 13-4).

Aunque la amniocentesis ofrece resultados muy exactos, el mosaicismo cromosómico puede llevar a un diagnóstico incorrecto. El mosaicismo más evidente está causado por la generación de un cromosoma adicional durante el cultivo de células *in vitro* y se denomina pseudomosaicismo. Puede distinguirse con facilidad del verdadero mosaicismo si se emplean técnicas en las que todas las células de una colonia descienden de una única célula fetal. Si sólo algunas células de la colonia tienen el cromosoma adicional, se da por supuesto que hay pseudomosaicismo. En cambio, si se visuali-

za una aneuploidía uniforme en todas las células de múltiples colonias, se diagnostica mosaicismo fetal. El mosaicismo fetal (que en general es un trastorno infrecuente) puede confirmarse obteniendo una muestra de sangre fetal, tal como se describe más adelante.

Algunos centros han evaluado la amniocentesis realizada en un momento anterior del embarazo, unas 12 o 14 semanas después de la FUR. Dado que en ese momento hay menos líquido amniótico, el riesgo de pérdida o daño fetal puede ser más elevado. Varias evaluaciones a gran escala han indicado tasas significativamente superiores de pérdida fetal en la amniocentesis temprana y algunos estudios han revelado tasas elevadas de anomalías congénitas específicas (en concreto, pie zambo).

La amniocentesis, la extracción de líquido amniótico durante el embarazo, se realiza unas 16 semanas después de la FUR y se emplea para diagnosticar numerosas enfermedades genéticas. El valor de  $\alpha$ -fetoproteína amniótica es elevado cuando el feto tiene un defecto del tubo neural y representa una prueba prenatal fiable para este trastorno. La tasa de pérdida fetal atribuible a este procedimiento es aproximadamente 1/200 veces más elevada que el riesgo normal. La amniocentesis también puede llevarse a cabo en un momento anterior del embarazo; algunos estudios indican una tasa más elevada de pérdida fetal después de amniocentesis realizadas en etapas más tempranas.



## COMENTARIO CLÍNICO 13-4

## La decisión de la amniocentesis

Cuando el cribado cuádruple identifica un riesgo de anomalía fetal superior a 1/500, es frecuente que la mujer embarazada considere la posibilidad de la amniocentesis. Varios factores influyen en el proceso de toma de la decisión. En primer lugar está la estimación cuantitativa del riesgo, determinada por el resultado del cribado, de síndrome de Down y otros trastornos cromosómicos. El segundo factor viene dado por el riesgo de pérdida fetal por el procedimiento (alrededor del 0,5% más de lo normal). La tercera cuestión es el coste de una amniocentesis con ecografía y análisis citogenético, que normalmente representa unos 2.000 \$. Es necesario sopesar estos factores en términos de sus costes y beneficios relativos para la mujer y su familia.

Cuando esta decisión se examina en mayor profundidad, a menudo surgen otras consideraciones. Si una mujer ha sufrido abortos previos, el 0,5% de riesgo de pérdida fetal puede tener un peso mayor. Además, la importancia de tener un hijo con discapacidades puede percibirse de manera diferente en cada familia. Algunas parejas se sienten incómodas con la cantidad de tiempo que transcurre antes de disponer de los resultados de la prueba (normalmente, 10-12 días). Es necesario reconocer y validar esta incomodidad. La posibilidad de un resultado ambiguo (p. ej., mosaicismo) también debe tenerse en cuenta. Por último, es importante para el clínico especificar que una amniocentesis normalmente sólo detecta una clase concreta de trastornos (esto es, anomalías cromosómicas y defectos del tubo neural) y no la totalidad de las anomalías congénitas y trastornos genéticos.

## Muestreo de vellosidades coriónicas

El muestreo de vellosidades coriónicas o biopsia corial (BC o CVS, del inglés *corionic villi sampling*) se realiza aspirando tejido trofoblástico fetal (vellosidades coriónicas) con un procedimiento transcervical o transabdominal (fig. 13-5). Dado que normalmente se realiza a las 10 u 11 semanas después de la FUR, la BC tiene la ventaja de ofrecer un diagnóstico en un momento del embarazo mucho más temprano que la amniocentesis del segundo trimestre. Esto puede ser importante para las parejas que consideran la opción de interrumpir el embarazo.

El cultivo celular (como en la amniocentesis) y el análisis directo de los trofoblastos que se dividen con rapidez puede ofrecer material para un análisis citogenético. Cuando se obtienen con éxito vellosidades coriónicas, la BC ofrece resultados diagnósticos en más del 99% de los casos. El mosaicismo

confinado a la placenta (mosaicismo en la placenta pero no en el feto en sí) se observa en aproximadamente el 1-2% de los casos en los que se lleva a cabo el análisis directo del material de las vellosidades. Esto puede confundir el diagnóstico, porque el mosaicismo observado en el material placentario (vellosidades) no está presente en el feto. Normalmente este problema puede resolverse mediante una amniocentesis de seguimiento. Un inconveniente de la BC es que no es posible medir la AFP del líquido amniótico. Las mujeres que se someten a BC pueden medir el valor de la AFP sérica 15 o 16 semanas después de la FUR para detectar DTN.

En general, la BC, como la amniocentesis, es una intervención inocua. Varios estudios en colaboración revelaron una tasa de pérdida fetal posterior a BC aproximadamente de un 1-1,5% superior a la tasa normal, en comparación con el 0,5% de la amniocentesis. Los factores que incrementan el riesgo

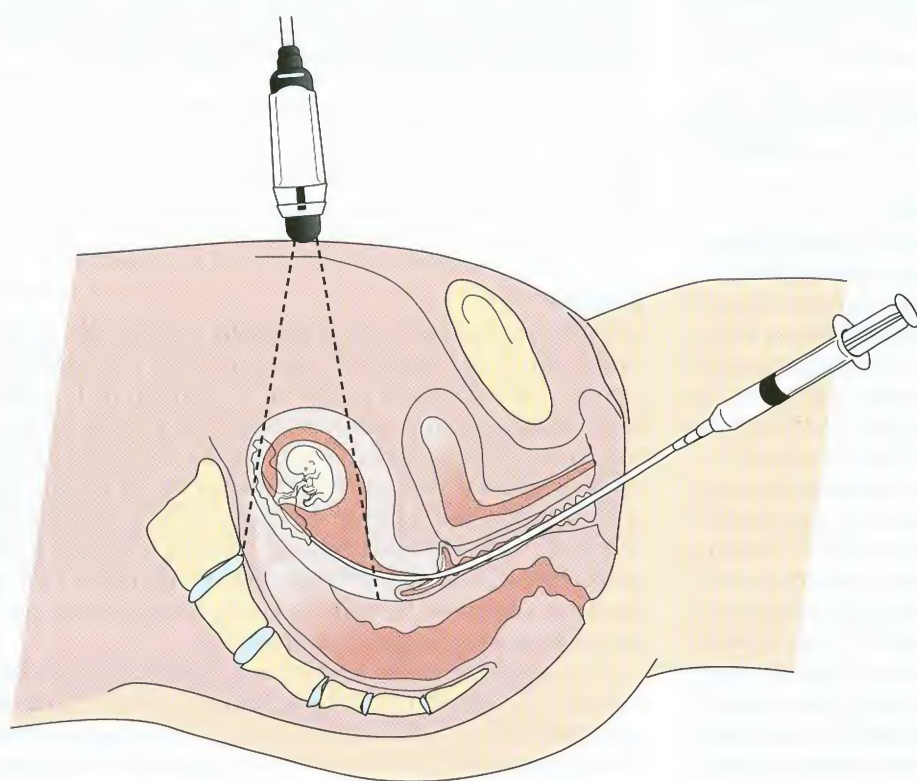


FIGURA 13-5

Ilustración esquemática de una intervención de muestreo de vellosidades coriónicas o biopsia corial (BC) transcervical. Con la guía ecográfica, se inserta un catéter y se aspiran varios miligramos de tejido de las vellosidades.



de pérdida fetal son la falta de experiencia en la intervención y el aumento del número de punciones transcervicales empleadas para obtener la muestra. En manos experimentadas, las intervenciones transcervicales y transabdominales parecen suponer unos grados de riesgo similares.

Algunos estudios han indicado que la BC puede aumentar el riesgo de deficiencias en las extremidades. Aunque otros investigadores no han corroborado este resultado, la aparente asociación ha sido fuente de inquietud porque el mecanismo propuesto (agresión vascular que provoca hipoperfusión de la extremidad) es biológicamente plausible. El riesgo es mayor cuando la BC se realiza antes de 10 semanas después de la FUR y descende a sólo uno por varios miles cuando se lleva a cabo 10 u 11 semanas después de la FUR. En consecuencia, muchos profesionales desaconsejan la BC antes de 10 semanas después de la FUR.

**El muestreo de vellosidades coriónicas o biopsia corial (BC) se realiza antes que la amniocentesis (10 u 11 semanas después de la FUR) mediante una intervención transcervical o transabdominal. El riesgo de pérdida fetal atribuible a BC se sitúa aproximadamente en el 1-1,5%. El mosaicismo confinado a la placenta puede confundir el diagnóstico. Hay ciertos indicios de que la BC puede aumentar el riesgo de deficiencias en las extremidades; este riesgo es especialmente elevado cuando la intervención se lleva a cabo antes de 10 semanas después de la FUR.**

Las anomalías congénitas del metabolismo (v. cap. 7), que normalmente son enfermedades autosómicas recesivas o ligadas al cromosoma X, pueden diagnosticarse antes del nacimiento mediante amniocentesis o BC si la anomalía concreta se expresa en los amniocitos o el tejido trofoblástico. También pueden diagnosticarse en el período prenatal mediante métodos basados en el DNA, si es posible identificar la mutación causante de la enfermedad. En la tabla 13-6 se enumeran determinadas anomalías congénitas del metabolismo y trastornos monogénicos que pueden diagnosticarse con amniocentesis o BC. Weaber (1999) da un resumen exhaustivo de los trastornos que pueden diagnosticarse antes del nacimiento.

#### Otros métodos de muestreo de tejido fetal

La cordocentesis, o muestreo percutáneo de sangre del cordón umbilical (PUBS, del inglés *percutaneous umbilical blood sampling*), se ha convertido en el método de elección para tener acceso a la sangre fetal. Normalmente, la cordocentesis se lleva a cabo después de la semana 16 de gestación mediante punción guiada por ecografía en el cordón umbilical y extracción de sangre fetal. La tasa de pérdida fetal atribuible al PUBS es baja, pero ligeramente superior a la de la amniocentesis o la BC.

La cordocentesis tiene tres aplicaciones principales. Se emplea para el análisis citogenético de fetos con anomalías estructurales detectadas mediante ecografía cuando se requiere un diagnóstico rápido. El análisis citogenético de la muestra de sangre fetal se completa en 2 o 3 días, mientras que el diagnóstico posterior a amniocentesis puede requerir de 10 a 12 días si hay que cultivar amniocitos. Esta diferencia de tiempo puede ser crítica en las etapas avanzadas del embarazo. Una segunda aplicación es el diagnóstico de enfermedades hematológicas que se analizan con especial eficacia en muestras de sangre o el diagnóstico de trastornos inmunitarios como la enfermedad

TABLA 13-6

Anomalías congénitas del metabolismo selectas que pueden diagnosticarse mediante amniocentesis y/o muestreo de vellosidades coriónicas

Enfermedad	Enzima medible
<b>Trastornos del metabolismo de los aminoácidos o los ácidos orgánicos</b>	
Enfermedad del jarabe de arce	Descarboxilasa cetoácida de cadena ramificada
Acidemia metilmalónica	Metilmalonil-coenzima A-mutasa
Deficiencia múltiple de carboxilasas	Carboxilasa con respuesta a la biotina
<b>Trastorno del metabolismo de los carbohidratos</b>	
Enfermedad por almacenamiento de glucógeno, tipo 2	Glucosidasa $\alpha$
Galactosemia	Galactosa-1-uridiltransferasa
<b>Trastornos de las enzimas lisosómicas</b>	
Gangliosidosis (todos los tipos)	$\beta$ -Galactosidasa
Mucopolisacaridosis (todos los tipos)	Enzima específica de la enfermedad (v. cap. 7)
Enfermedad de Tay-Sachs	Hexosaminidasa A
<b>Trastornos del metabolismo de las purinas y las pirimidinas</b>	
Síndrome de Lesch-Nyhan	Hipoxantina-guanina fosforibosil transferasa
<b>Trastornos del metabolismo peroxisómico</b>	
Síndrome de Zellweger	Ácidos grasos de cadena larga

granulomatosa crónica (v. cap. 9). La cordocentesis se emplea también para realizar una distinción rápida entre el mosaicismo fetal verdadero y el mosaicismo falso causado por la contaminación materna de una muestra de líquido amniótico.

**El muestreo percutáneo de sangre del cordón umbilical (PUBS, o cordocentesis) es un método de muestreo directo de sangre fetal y se emplea para obtener una muestra destinada a un análisis citogenético o hematológico rápido o para confirmar un mosaicismo.**

#### Ecografía

Los avances tecnológicos de la ecografía a tiempo real la han convertido en un importante instrumento para el diagnóstico prenatal. Un transductor situado en el abdomen de la madre envía ondas sonoras pulsadas a través del feto. El tejido fetal refleja las ondas en patrones correspondientes a su densidad. Las ondas reflejadas se muestran en un monitor, lo que permite ver al feto a tiempo real. La ecografía puede ayudar a diagnosticar numerosas malformaciones fetales y potencia la eficacia de la amniocentesis, la BC y la cordocentesis. En el cuadro 13-6 se enumeran algunas de las malformaciones congénitas que pueden diagnosticarse mediante ecografía fetal.

La ecografía se utiliza a veces para detectar un trastorno concreto en un feto en riesgo (p. ej., displasia esquelética de la extremidad corta). Con mayor frecuencia, las anomalías fetales se detectan durante la evaluación de indicadores obstétricos como una edad gestacional incierta, un mal crecimiento fetal



## CUADRO 13-6

**Trastornos selectos diagnosticados mediante ecografía en el segundo trimestre\*****SÍNDROME**

Hidropresía  
Oligohidramnios  
Polihidramnios  
Crecimiento intrauterino retardado

**SISTEMA NERVIOSO CENTRAL**

Anencefalia  
Encefalocele  
Holoprosencefalia  
Hidrocefalia

**TÓRAX**

Cardiopatía congénita  
Hernia diafragmática

**ABDOMEN, PELVIS**

Atresias gastrointestinales  
Gastrosquisis  
Onfalocele  
Agnesia renal  
Quistes renales  
Hidronefrosis

**SISTEMA ESQUELÉTICO**

Defectos por reducción de las extremidades  
Numerosas condrodistrofias, incluyendo displasia tanatofórica y osteogénesis imperfecta

**CRANEOFACIAL**

Labio leporino

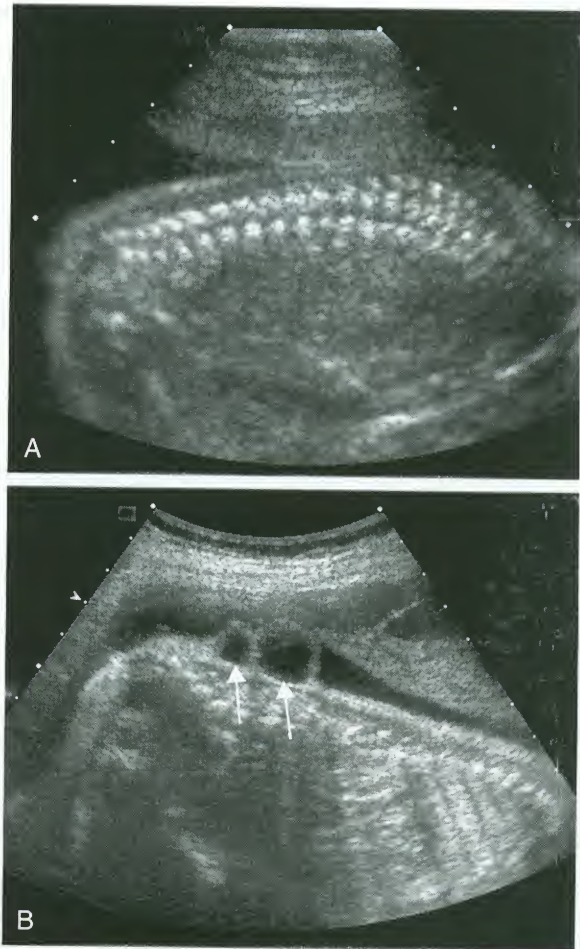
\*La tasa de detección varía según el trastorno.

o anomalías del líquido amniótico. El cribado ecográfico del segundo trimestre es una práctica rutinaria en los países desarrollados. Estudios sobre el cribado ecográfico indican que su sensibilidad para la detección de la mayoría de las malformaciones congénitas importantes oscila entre el 30 y el 50%. La especificidad, en cambio, se sitúa cerca del 99%.

La sensibilidad de la ecografía es más elevada para determinadas malformaciones congénitas. En concreto, la ecografía puede detectar la práctica totalidad de los fetos con anencefalia y del 85 al 90% de los fetos con espina bífida (fig. 13-6). A veces identifica también los fetos con anomalías cromosómicas detectando una malformación congénita, retraso del crecimiento intrauterino, hidropresía (acumulación anormal de líquido en el feto) o una alteración del volumen de líquido amniótico.

La ecografía es la técnica más utilizada para la visualización fetal, pero también se emplean otros procedimientos. La radiografía todavía se utiliza en ocasiones, como por ejemplo para detectar defectos esqueléticos en un feto. La resonancia magnética (RM) ofrece una resolución mucho mayor que la ecografía y está aumentando su disponibilidad para el cribado prenatal.

**El diagnóstico prenatal incluye técnicas invasivas diseñadas para analizar tejido fetal (biopsia corial, amniocentesis, cordocentesis) y procedimientos no invasivos que visualizan el feto (ecografía, RM).**



**FIGURA 13-6**

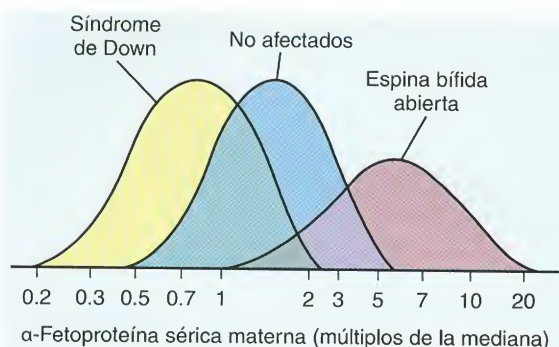
**A**, Fotografía de un resultado ecográfico que revela un feto con columna vertebral normal. **B**, Resultado ecográfico de un feto con mielomeningocele, visible en forma de sacos llenos de líquido (*flechas*) situados hacia la base de la columna vertebral.

### Cribado del suero materno en el primer y el segundo trimestre

Poco después de que se conociera el vínculo entre la AFP del líquido amniótico elevada y los DTN, se identificó una asociación entre los valores de AFP sérica materna (MSAFP) y los DTN. La AFP se difunde por las membranas fetales hasta el suero materno, por lo que existe una correlación entre los valores de la AFP en suero materno y los de la AFP del líquido amniótico. Así, es posible medir la AFP del líquido amniótico de manera no invasiva obteniendo una muestra de sangre materna entre 15 y 17 semanas después de la FUR.

Dado que el 90-95% de los nacimientos con DTN se dan en ausencia de antecedentes familiares del trastorno, es muy deseable un método de cribado poblacional inocuo y no invasivo para los DTN. No obstante, existe una coincidencia considerable entre los valores de la AFP en suero materno en las mujeres que tienen un feto con un DTN y las que tienen un feto no afectado (fig. 13-7). Por tanto, es necesario tener en cuenta la sensibilidad y la especificidad. En general, el valor de la AFP en suero materno se considera elevado si es de 2 a 2,5 veces superior a la mediana del valor normal (en estos cálculos se incluyen los ajustes para el peso materno, la presencia de diabe-



**FIGURA 13-7**

Valores de  $\alpha$ -fetoproteína sérica materna (MSAFP) en madres con fetos normales y en madres con fetos con síndrome de Down y espina bífida. La AFP en suero materno está un tanto reducida cuando el feto tiene síndrome de Down y sustancialmente elevada cuando el feto tiene espina bífida abierta.

(De Milunsky A. *Genetic Disorders and the Fetus: Diagnosis, Prevention, and Treatment*. 4.ª ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1998.)

tes mellitus y la ascendencia). En torno al 1-2% de las mujeres embarazadas muestran valores de la AFP en suero materno por encima del valor de corte. Después de ajustar para edad gestacional avanzada, muerte fetal y presencia de gemelos, aproximadamente 1 de cada 15 de ellas tiene una AFP elevada en el líquido amniótico. Así, el valor predictivo positivo de la prueba de cribado de la AFP en suero materno es bastante bajo, del 6% (1/15) aproximadamente. No obstante, la sensibilidad de la prueba es bastante elevada: el cribado de la AFP en suero materno identifica alrededor del 90% de los casos de anencefalia y en torno al 80% de los casos de espina bífida abierta. Aunque este grado de sensibilidad es inferior al de las pruebas de la AFP del líquido amniótico, la medición de la AFP en suero materno no supone riesgo alguno de pérdida fetal y constituye una medida de cribado eficaz. Las mujeres con una MSAFP elevada pueden decidir someterse a una amniocentesis diagnóstica para determinar si el feto realmente presenta un DTN.

En la década de 1990 se halló una asociación entre la AFP en suero materno baja y la presencia de un feto con síndrome de Down. Anteriormente, el cribado poblacional del síndrome de Down consistía en la amniocentesis en las mujeres de más de 35 años de edad. A pesar de su gran exactitud, esta estrategia de cribado tiene una sensibilidad de sólo el 20%; dado que la gran mayoría de los nacimientos se producen en mujeres de menos de 35 años de edad, sólo el 20% aproximadamente de la totalidad de los bebés con trisomía 21 nacen de madres de más de 35 años. La medición de la AFP en suero materno ha ampliado las opciones de cribado poblacional del síndrome de Down.

Los valores de la AFP en suero materno se superponen de manera considerable en los embarazos normales y con síndrome de Down. El riesgo de síndrome de Down en mujeres menores de 35 años de edad se multiplica por tres o cuatro cuando el valor ajustado de la AFP en suero materno es inferior a 0,5 múltiplos de la mediana de la población normal (v. fig. 13-7). Al derivar una estimación del riesgo, las complejas fórmulas tienen en cuenta el peso, la edad y el valor de MSAFP de la madre. Normalmente, una mujer de 25 años de edad tiene un riesgo de alrededor de 1/1.250 de tener un feto con síndrome de Down, pero si tiene una MSAFP ajustada para el peso de 0,35 múltiplos de la mediana, el riesgo aumenta hasta

1/171. Este riesgo es mayor que el de una mujer de 35 años de edad de la población general. La mayoría de los programas de detección utilizan un factor de riesgo de 1/380 (equivalente al riesgo medio de una mujer de 35 años de edad de tener un recién nacido con síndrome de Down) como indicación para la evaluación diagnóstica posterior mediante amniocentesis.

La exactitud del cribado del síndrome de Down puede aumentar midiendo los valores séricos del estriol no conjugado, la gonadotropina coriónica humana y la inhibina A además de la AFP en suero materno (el **cribado cuádruple**). Aunque la AFP en suero materno sola identifica sólo al 40% aproximadamente de los embarazos con síndrome de Down, el conjunto de los cuatro indicadores puede identificar alrededor del 80% (con una tasa de falsos positivos del 5%). El cribado cuádruple puede identificar también la mayoría de los casos de trisomía 18.

El cribado sérico materno del primer trimestre (a las 10-13 semanas) del síndrome de Down se utiliza cada vez más en Estados Unidos y Europa. Tres de las mediciones más útiles son la subunidad  $\beta$  libre de gonadotropina coriónica humana (F $\beta$ hCG), la proteína A asociada al embarazo (PAPP-A) y una evaluación ecográfica de la translucencia nuchal (TN, la acumulación anormal de líquido detrás del cuello del feto). La medición de estas tres cantidades en el primer trimestre permite la detección de entre el 80 y el 85% de los casos de síndrome de Down (con una tasa de falsos positivos del 5%, o una especificidad del 95%). La combinación de los cribados del primer y del segundo trimestre aumenta la sensibilidad de la detección del síndrome de Down hasta el 90% aproximadamente, con una especificidad del 95%. La medición de la F $\beta$ hCG y la PAPP-A también es útil para la detección de la trisomía 13 y la trisomía 28 en el primer trimestre. Estos resultados pueden combinarse con la BC o la amniocentesis para proporcionar una prueba diagnóstica más precisa.

**La AFP en suero materno ofrece un método de cribado que aumenta la detección prenatal de los fetos con diversas anomalías, incluyendo DTN, trisomía 18 y síndrome de Down. Este procedimiento no invasivo no supone prácticamente riesgo alguno, pero su sensibilidad y especificidad para detectar DTN son inferiores a las del diagnóstico por la AFP amniótica. El uso de marcadores adicionales (p. ej., el cribado cuádruple) en el segundo trimestre aumenta la sensibilidad para la detección del síndrome de Down. En la actualidad es posible cribar el síndrome de Down, la trisomía 13 y la trisomía 18 en el suero materno durante el primer trimestre.**

### Diagnóstico genético preimplantacional

En estos momentos hay varios métodos nuevos de diagnóstico prenatal en pruebas o en las primeras fases de aplicación. Entre ellos se incluye el diagnóstico genético preimplantacional (DGP) en tres etapas diferentes: corpúsculo polar, blastómero y blastocito. También se están investigando las pruebas genéticas del DNA fetal obtenido a partir de la circulación de la madre.

El tipo de DGP más frecuente se lleva a cabo con un blastómero obtenido en el transcurso de la fertilización *in vitro*. El diagnóstico se inicia tres días después de la fertilización, cuando el embrión contiene de seis a ocho células. Se extraen una o dos células del embrión para el diagnóstico (esto no le



causa daños). Puede emplearse el análisis por FISH (v. cap. 8) para diagnosticar aneuploidía. Además, es posible amplificar el DNA de la célula mediante PCR, lo que permite el diagnóstico de enfermedades monogénicas. Si el embrión es morfológicamente normal y no se detectan mutaciones causantes de enfermedad ni aneuploidía, se implanta en el útero de la madre. Se han elaborado protocolos para decenas de enfermedades genéticas (p. ej., fibrosis quística, enfermedad de Tay-Sachs,  $\beta$ -talasemia, distrofia miotónica, enfermedad de Huntington, distrofia muscular de Duchenne), y han nacido más de 1.000 bebés normales después de un diagnóstico del blastómero.

En ocasiones, el DGP del blastómero presenta el problema de que uno de los dos alelos de un locus puede ser indetectable, lo que podría causar que un heterocigoto pareciera un homocigoto. Este fenómeno, denominado «pérdida de alelos» (*allelic dropout*) se debe al fallo parcial de la amplificación por PCR cuando se utiliza DNA de una única célula. Esto ha provocado un diagnóstico erróneo en un pequeño número de casos; para lograr una mayor exactitud, se utilizan varios métodos. Por ejemplo, pueden analizarse STRP altamente heterocigóticos estrechamente ligados al locus causante de enfermedad como parte del análisis mediante PCR. Si sólo se pueden observar los alelos del STRP de uno de los progenitores en el DNA del blastómero, es posible que la pérdida de alelos también afecte al locus causante de enfermedad. El análisis de dos células en lugar de una ayuda a evitar la pérdida de alelos.

El DGP también puede llevarse a cabo en la fase blastocítica de 100 células, con células del trofoectodermo del blastocito. Este procedimiento tiene la ventaja de que se analiza un mayor número de células, lo que ayuda a evitar la pérdida de alelos. Un inconveniente es que se diagnostica tejido extraembrionario (el trofoectodermo), en lugar del embrión en sí.

El diagnóstico del corpúsculo polar consiste en el examen del primer o el segundo corpúsculo polar que se produce junto con el óvulo (v. cap. 2). El DNA del corpúsculo polar se analiza a fin de determinar si contiene una mutación causante de enfermedad. En caso afirmativo, se da por supuesto que el óvulo no contiene la mutación. A continuación, el óvulo se fertiliza e implanta mediante las técnicas *in vitro* habituales. Dado que sólo se examina el corpúsculo polar, no es posible evaluar las mutaciones paternas. Así, el diagnóstico del corpúsculo polar es especialmente útil cuando sólo la madre está en riesgo de transmitir una mutación causante de enfermedad o para detectar aneuploidía (porque la mayor parte de las aneuploidías provienen de la madre [v. cap. 6]).

El DGP lo utilizan sobre todo parejas que han recurrido a la fertilización *in vitro* y desean detectar los trastornos genéticos diagnosticables. También puede ser útil para las parejas que quieren un diagnóstico prenatal pero que no se plantearían una interrupción del embarazo. No obstante, el DGP es caro y técnicamente complicado, y su disponibilidad sigue siendo limitada.

**El diagnóstico genético preimplantacional puede llevarse a cabo con células de corpúsculos polares, blastómeros o blastocitos, que se analizan mediante PCR y/o FISH.**

**El diagnóstico de trastornos genéticos permite la implantación de sólo los embriones no afectados y evita el problema de la interrupción del embarazo.**

### Análisis del DNA fetal en la circulación materna

Durante el embarazo, un pequeño número de células fetales atraviesan la barrera placentaria y se introducen en la circulación de la madre. Algunas de estas células fetales son eritrocitos nucleados, que por lo demás son raros en la circulación adulta. Es posible aislar estas células ya de 6 a 8 semanas después de la FUR e identificarlas mediante técnicas de clasificación celular. Puede lograrse una mayor especificidad para las células fetales analizando las células en busca de proteínas de superficie específicas del feto. El análisis por FISH de estas células se ha utilizado para detectar trastornos fetales como las trisomías 13, 18 y 21. La PCR se ha empleado para detectar un número limitado de trastornos monogénicos, aunque este procedimiento sigue siendo complicado debido a la dificultad que supone clasificar poblaciones puras de células fetales. La ventaja principal de este método es que sólo precisa de una muestra de sangre de la madre y, por tanto, no supone riesgo alguno de pérdida fetal. Se están evaluando su exactitud y viabilidad. En la circulación de la madre hay también DNA fetal libre, que se ha utilizado para identificar el sexo del feto y su grupo sanguíneo Rh (algo especialmente importante si la madre es Rh negativa y el feto puede ser Rh positivo; v. cap. 9).

**Es posible aislar y evaluar las células fetales o el DNA libre que se introducen en la circulación materna para detectar mutaciones mediante PCR o FISH. Esta intervención experimental no supone riesgo alguno de pérdida fetal.**

### TRATAMIENTO FETAL

Un posible objetivo del diagnóstico prenatal es el tratamiento del feto afectado. Aunque en estos momentos no es posible para la mayoría de los trastornos, pueden darse algunos ejemplos. Muchas de estas intervenciones son experimentales.

Dos de las formas más conocidas de intervención intrauterina son el tratamiento de anomalías metabólicas raras y el de las deficiencias hormonales. Un importante ejemplo de trastorno bioquímico tratable es la deficiencia de carboxilasa múltiple con respuesta a la biotina, un trastorno autosómico recesivo que puede diagnosticarse mediante amniocentesis. En una publicación descrita a propósito de un caso, se describe que se inició la administración oral de biotina a la madre a las 23 semanas de embarazo, lo que resultó en el nacimiento de un bebé normal.

La CAH es un segundo ejemplo de trastorno cuyo tratamiento intrauterino ha tenido éxito después del diagnóstico prenatal. Debido a la secreción excesiva de andrógenos por las glándulas suprarrenales fetales hipertrofiadas, los fetos de sexo femenino con CAH se virilizan. La administración de dexametasona a la madre desde las 10 semanas después de la FUR disminuye o previene esta virilización.

El tratamiento quirúrgico fetal, principalmente para trastornos que cursan con obstrucción de las vías urinarias, ha tenido un éxito moderado. También se ha intentado la corrección quirúrgica de la hernia diafragmática a las 20 semanas de gestación, pero los resultados han sido desalentadores y el método se ha abandonado. El cierre quirúrgico del mielomeningocele (espina bífida) se ha llevado a cabo en más de 200 casos, y hay indicios de que la intervención ayuda a restaurar el flujo



normal del líquido cefalorraquídeo. Hay ensayos clínicos en marcha para determinar la eficacia de esta intervención. Se ha logrado cierto éxito en el trasplante de células madre hematopoyéticas a fetos con inmunodeficiencia combinada grave ligada al cromosoma X (v. cap. 9).

### TERAPIA GÉNICA

Como hemos visto, la identificación de genes causantes de enfermedad ofrece la oportunidad de comprender y diagnosticar mejor numerosas enfermedades. La identificación de estos genes también permite la posibilidad de alterar genéticamente las células de las personas afectadas (terapia génica). Aunque la terapia génica todavía se halla en sus etapas iniciales y sólo ha empezado a afectar a las vidas de los pacientes, su potencial para la curación de las enfermedades genéticas ha despertado un gran interés en círculos tanto profesionales como legos. A finales de 2008 se habían aprobado casi 1.500 protocolos de terapia génica con más de 100 genes diferentes para ensayos de experimentación (en la tabla 13-7 se hallarán algunos ejemplos). En esta sección revisamos las técnicas de terapia génica y analizamos su aplicación en el tratamiento de la enfermedad.

#### Terapia en células somáticas

La terapia en células somáticas, que ha sido el centro de interés de la investigación sobre terapia génica en humanos, consiste en la alteración de genes de células somáticas humanas para tratar un trastorno concreto. Se extraen células del paciente, que se manipulan fuera del cuerpo (terapia *ex vivo*) o, en algunos casos sin extraerlas, se tratan dentro del propio cuerpo (terapia *in vivo*).

Hay tipos de células somáticas más adecuados para la terapia génica que otros. Los buenos candidatos deben ser fácilmente accesibles y tener una vida prolongada en el cuerpo. Las células proliferantes son preferibles para algunos sistemas de transferencia génica, porque el vector que contiene el gen puede integrarse en el DNA de las células. Las células madre de la médula ósea cumplen todos estos requisitos y por este motivo ha sido un candidato principal para el tratamiento somático. Aunque estas células son difíciles de manipular y aislar de la médula ósea (la gran mayoría de las células medulares no son células madre), han sido aisladas y alteradas genéticamente en varios tratamientos de terapia génica. Se han investigado otros muchos tipos de células como posibles objetivos, incluyendo fibroblastos cutáneos, células musculares, células endoteliales vasculares, hepatocitos y linfocitos. Usar este tipo de células tiene el inconveniente de que su vida puede ser relativamente corta. Así, la terapia con estas células puede requerir tratamientos repetidos y numerosas administraciones de células alteradas genéticamente.

#### Terapia génica de sustitución

La mayoría de las técnicas de terapia génica consisten en reemplazar un producto génico ausente mediante la inserción de un gen normal en células somáticas. Este método es especialmente adecuado para corregir las mutaciones de pérdida de función que resultan en un producto génico no funcional o ausente; la inserción de gen normal proporciona el producto ausente. Una terapia génica, incluso parcialmente eficaz, que produzca quizá del 5 al 20% de la cantidad normal del producto génico, podría ofrecer beneficios significativos para la salud.

TABLA 13-7

Lista parcial de las enfermedades en las que se están probando protocolos de terapia génica en células somáticas

Enfermedad	Célula diana	Producto del gen insertado
Deficiencia de adenosindesaminasa	Linfocitos circulantes, células madre de la médula ósea	Adenosindesaminasa
Inmunodeficiencia combinada grave (SCID) ligada al cromosoma X	Células madre de la médula ósea	Subunidad $\gamma$ de los receptores de interleucina
Hemofilia B	Hepatocitos, fibroblastos cutáneos	Factor IX
Retinitis pigmentosa	Células retinianas posmitóticas	Proteína específica del epitelio pigmentario de la retina
Epidermólisis bullosa	Células madre cutáneas	Colágeno de tipo VII
Hipercolesterolemia familiar	Hepatocitos	Receptor de la lipoproteína de baja densidad
Fibrosis quística	Células epiteliales de las vías respiratorias	Regulador de la conductancia transmembranaria de la fibrosis quística (CFTR)
Melanoma maligno	Células tumorales del melanoma	Molécula coestimuladora B7
Distrofia muscular de Duchenne	Mioblastos	Distrofina; también terapia antisentido para salvar el exón mutado
Enfermedad de Gaucher	Macrófagos	Glucocerebrosidasa
Cáncer de pulmón	Células de cáncer de pulmón	p53 normal
Tumores cerebrales	Células cerebrales	Herpes timidina cinasa
Síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (sida)	Linfocitos T auxiliares	Mutaciones retrovíricas negativas dominantes
Isquemia cardíaca	Miocardiocitos	Factor de crecimiento endotelial vascular, factor de crecimiento fibroblástico



Hay numerosas técnicas para introducir genes en las células, pero los virus, que han desarrollado de manera natural inteligentes estrategias para insertar sus genes en las células, son los vectores de la terapia génica que se utilizan con mayor frecuencia. En los siguientes párrafos se describen en primer lugar los vectores víricos y luego algunos sistemas de transferencia no vírica potencialmente eficaces.

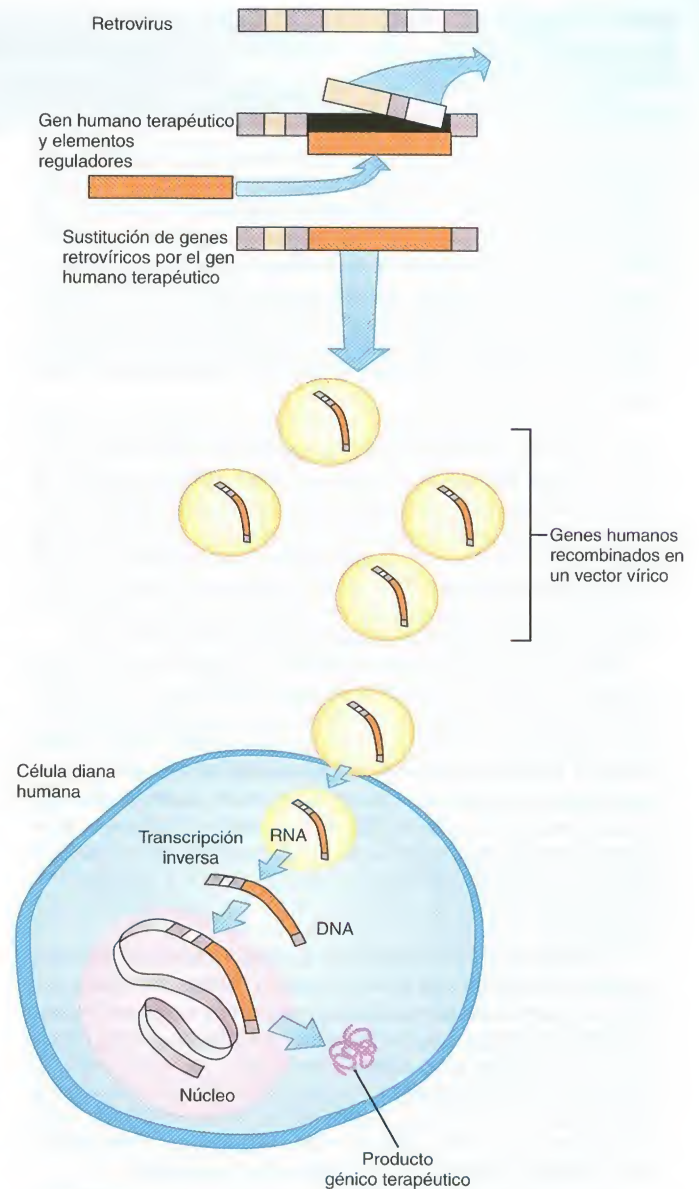
### Vectores retrovíricos

Los retrovirus, una forma de virus con RNA, pueden insertar copias de sus genomas en los núcleos de las células huésped después de retrotranscribir su RNA vírico a DNA bicatenario (v. cap. 11). La inserción de DNA extraño en una célula huésped a través de un vector vírico se denomina **transducción**. Los retrovirus transducen las células huésped con un alto grado de eficacia, y rara vez provocan respuestas inmunitarias, lo que los convierte en una elección lógica como vector de transferencia génica (fig. 13-8). Se emplean técnicas de DNA recombinante para crear retrovirus con replicación deficiente en los cuales los tres genes codificantes de proteínas retrovíricas son reemplazados por una copia normal de un gen humano y un elemento activador (el «inserto», que puede ser de hasta 8-12 kb en un retrovirus). A continuación, los retrovirus modificados se incuban con las células somáticas del paciente (p. ej., células madre de la médula ósea, linfocitos) de manera que el retrovirus transduce el gen humano normal en el DNA de las células huésped. Idealmente, el gen insertado codificará un producto génico normal en las células somáticas del paciente. Este tipo de protocolo se ha empleado experimentalmente con muchas enfermedades, entre las que se incluyen algunas formas de inmunodeficiencia combinada grave (comentario clínico 13-5).

Aunque los retrovirus ofrecen la ventaja de una integración estable y eficiente en el genoma, también presentan inconvenientes específicos. Al integrarse preferentemente cerca de secuencias activadoras, el retrovirus podría situarse cerca de un protooncogén, activarlo y causar la formación de un tumor. La mayoría de los tipos de retrovirus pueden introducirse en el núcleo únicamente cuando su membrana se disuelve durante la división celular, por lo sólo pueden transducir las células que se están dividiendo y son ineficaces en las células que no se dividen o lo hacen lentamente (p. ej., las neuronas). Aunque este atributo suele ser una desventaja, puede ser útil cuando el objetivo del tratamiento se centra en las células que se dividen evitando las que no lo hacen (p. ej., en el tratamiento de un tumor cerebral, en el cual las células tumorales se están dividiendo pero las neuronas sanas cercanas no).

### Vectores adenovíricos

Debido a la incapacidad de la mayoría de los retrovirus de transducir células que no se dividen, se han explorado otros sistemas de transferencia que no presentan esta limitación. Un importante ejemplo es el **adenovirus**, un virus con DNA bicatenario que se emplea con frecuencia en los preparados de vacunas. Además de su capacidad de transducir células que no se dividen, el vector adenovírico puede diseñarse para aceptar insertos de aproximadamente 36 kb de tamaño. Los adenovirus no se integran en el DNA de la célula huésped, lo que ofrece la ventaja de que no activarán un protooncogén ni alterarán el genoma de cualquier otro modo. Sin embargo, la falta de



**FIGURA 13-8**

Terapia génica mediante un vector retrovírico. Se impide la replicación del retrovirus con la eliminación de la mayor parte de su genoma y se inserta un gen humano normal en el retrovirus. La incubación con células somáticas humanas permite al retrovirus insertar copias del gen humano normal en la célula. Una vez integrado en el DNA de la célula, el gen insertado produce un producto génico normal.

integración también es un inconveniente, porque los adenovirus terminan por inactivarse. A menudo esto desemboca en una expresión génica transitoria (aunque a veces se logra una expresión prolongada) y puede requerir una nueva administración del vector. Dado que normalmente sólo se elimina parte del genoma del adenovirus, muchas veces el vector provoca una respuesta inmunitaria (p. ej., respuestas inflamatorias en las vías respiratorias de los pacientes con fibrosis quística en los se emplearon adenovirus para introducir copias normales del gen *CFTR* en las células epiteliales de las vías respiratorias). Este problema aumenta con la introducción repetida del adenovirus, que estimula una mayor respuesta inmunitaria a la proteína extraña. La investigación actual se está centrando en





## COMENTARIO CLÍNICO 13-5

**Terapia génica e inmunodeficiencia combinada severa**

La terapia génica se ha probado en varias formas de inmunodeficiencia combinada severa (SCID), incluyendo la SCID por deficiencia de adenosin-desaminasa (SCID-ADA) y la SCID ligada al cromosoma X. La ADA, que se produce principalmente en los tejidos linfáticos, es un componente importante de la vía de salvamento de las purinas. La deficiencia de ADA, un trastorno autosómico recesivo que representa en torno al 15% de los casos de SCID, provoca la acumulación anormal de metabolitos de la purina tóxicos para los linfocitos T. Posteriormente, se reduce también la actividad y el número de los linfocitos T. Si no se trata, la SCID resultante suele ser mortal antes de los 2 años de edad.

El tratamiento de elección para la SCID-ADA es el trasplante de médula ósea. No obstante, las complicaciones del trasplante de médula ósea aumentan la morbilidad del paciente y a veces son mortales. Además, se dispone de donantes hermanos con complejo mayor de histocompatibilidad (MHC, del inglés *major histocompatibility complex*) compatible para menos del 30% de los pacientes con SCID-ADA. Los pacientes pueden recibir tratamiento con ADA conjugada con polietilenglicol (PEG) (administrada una o dos veces por semana mediante inyección intramuscular), pero la respuesta a este tratamiento es variable y algunos pacientes desarrollan anticuerpos contra la PEG-ADA.

Dado que se trata de un trastorno sistémico causado por una deficiencia enzimática, la SCID-ADA representa un buen candidato para la terapia génica de sustitución. Idealmente, las células madre medulares proliferantes serían modificadas por vectores retrovíricos que contienen el gen normal de la ADA, lo que produciría una cura permanente del trastorno. Debido a las dificultades que entraña el manejo de las células madre de la médula ósea, la terapia génica para la SCID-ADA se inició en 1990 con la inserción retroviral de genes de la ADA en linfocitos extraídos de los pacientes. Después de la inserción retroviral, los linfocitos volvieron a inyectarse en la circulación periférica de los pacientes. Ésta fue la primera aplicación de la terapia génica a un trastorno humano hereditario.

La terapia génica con linfocitos se ha aplicado a más de una decena de pacientes con deficiencia de ADA. En algunos pacientes, los valores de la ADA aumentaron, las cifras de linfocitos T mejoraron y se redujo el número de infecciones. Debido a la vida limitada de los linfocitos T, estos pacientes recibían inyecciones con células T modificadas cada varios meses; sin embargo, los linfocitos tratados han mostrado una longevidad asombrosa, sobreviviendo en la circulación durante más de un año en algunos casos. Normalmente, los pacientes recibían también PEG-ADA, por lo que determinar la eficacia de la terapia génica resulta un tanto complicado.

Más recientemente, la SCID-ADA se ha tratado con inserción retroviral del gen de la ADA en células madre de la médula ósea, en lugar de linfocitos. Este tratamiento ha provocado incrementos a largo plazo en las cifras de células B y T (de hasta nueve años) y una actividad inmunitaria normal en 11 pacientes tratados.

La SCID ligada al cromosoma X tiene su origen en mutaciones del gen *SCIDX1*, que codifica subunidades de la cadena  $\gamma$  presente en seis receptores diferentes de citocinas (las de las interleucinas 2, 4, 7, 9, 15 y 21; v. cap. 9). Al estar ausentes estos receptores, las células T y los linfocitos citolíticos naturales no pueden recibir las señales que necesitan para su maduración normal. A su vez, la deficiencia de células T produce una deficiencia de células B normales, lo que da lugar a SCID. Como en la deficiencia de ADA, este trastorno puede tratarse con trasplante de médula ósea si se dispone de un donante con un MHC compatible. Sin un trasplante de médula ósea, la enfermedad es mortal en la primera infancia.

En 1999 se inició una terapia retroviral para introducir *SCIDX1* en células madre de la médula ósea de los pacientes. Menos del 1% de las células madre medulares se transdujeron eficazmente con el gen terapéutico. No obstante, las células transducidas disfrutaron de una ventaja selectiva respecto a otras células madre medulares, porque el gen insertado aumentó la señalización por citocinas necesaria para la actividad celular normal. En la mayoría de los pacientes tratados, el número de linfocitos citolíticos naturales, células T y células B aumentó hasta alcanzar concentraciones normales, con una resistencia prolongada a las infecciones que persistió años después del tratamiento.

Estos resultados positivos en la mayoría de los pacientes con SCID-ADA y SCID ligada al cromosoma X han sido anunciados como los primeros usos con éxito de la terapia génica en células somáticas en el tratamiento de una enfermedad hereditaria. Sin embargo, cinco de los pacientes con SCID ligada al cromosoma X desarrollaron enfermedad de tipo leucémico (proliferación de células T clonales) como resultado de la inserción aleatoria del vector retroviral en o cerca de *LOM2*, un protooncogén que está activado aproximadamente en la mitad de los casos de leucemia linfocítica aguda. Provocó la muerte de un paciente, pero los otros fueron tratados con éxito con quimioterapia y siguieron beneficiándose de la terapia génica. Aunque la causa de la proliferación de células T en estos pacientes sigue sin estar del todo clara, hay indicios de que se produce una interacción específica entre el gen de la cadena  $\gamma$  insertado y *LOM2* para activar el protooncogén. Esta interacción podría explicar por qué, de entre los numerosos ensayos clínicos diferentes con transferencia retroviral de genes a células madre de la médula ósea, sólo este ensayo ha provocado cáncer.

Este ejemplo ilustra algunos de los aspectos prometedores de la terapia génica en células somáticas, así como algunos de sus peligros. Sin duda, la terapia génica supone riesgos que es necesario controlar con atención. No obstante, estos protocolos pueden llevar a un tratamiento eficaz de enfermedades que de lo contrario serían mortales, y aportar información muy valiosa para la elaboración de protocolos de terapia génica destinados a otras enfermedades genéticas.

adenovirus «sin entrañas», en los se elimina la práctica totalidad del genoma vírico para reducir la respuesta inmunitaria y aumentar el posible tamaño del inserto.

**Vectores víricos adenoasociados**

Los virus adenoasociados (AAV) son un tipo de parvovirus que necesita la presencia de adenovirus para su replicación normal (de ahí el término *adenoasociado*). Al igual que los adenovirus, los AAV son virus con DNA que pueden transducir células que no se dividen. Además, producen una respuesta inmunitaria muy inferior a la de los adenovirus y tienen poco o ningún efecto patógeno. También son capaces de mantener una ex-

presión terapéutica prolongada (entre meses y años). Estos vectores, sin embargo, pueden aceptar un inserto de DNA de sólo unas 4,5 kb. (En algunos casos, este problema puede solventarse dividiendo el inserto en dos partes, colocando cada parte en un vector y diseñando los productos de mRNA para que vuelvan a unirse.) Debido a sus numerosas propiedades útiles, los AAV se han convertido en un vector mucho más popular en terapia génica en los últimos años. Se han probado en ensayos clínicos para el tratamiento de la fibrosis quística, la hemofilia B, la deficiencia de  $\alpha_1$ -antitripsina, la distrofia muscular de Duchenne, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer y muchos otros trastornos.



### Vectores lentivíricos

Los virus lentivíricos son complejos virus con RNA que, a diferencia de los retrovirus simples, pueden transducir las células que no se dividen a través de los poros de la membrana nuclear (el virus de la inmunodeficiencia humana [VIH] es un ejemplo de lentivirus). Al igual que otros retrovirus, los lentivirus pueden integrarse de manera estable en el genoma y aceptar insertos de un tamaño razonablemente grande (8 kb). Al combinar las deseables propiedades de la integración estable y la capacidad de transducir células que no se dividen, los lentivirus son objeto de muchas investigaciones y desarrollo.

### Problemas de la terapia génica vírica

Aunque la terapia génica vírica es muy prometedora, se enfrenta a varios problemas importantes:

- *Expresión transitoria y de grado bajo.* El producto génico puede expresarse en valores subterapéuticos, a menudo a menos del 1% de la cantidad normal. En parte, esto es reflejo del hecho de que sólo algunas de las células diana incorporan con éxito el gen normal. Además, la inserción aleatoria del virus en el genoma del anfitrión puede afectar a la regulación génica (p. ej., ausencia de secuencias potenciadoras necesarias para unos valores de expresión normales). En ocasiones las células responden al DNA extraño insertado metilándolo, y por tanto inactivándolo. Por esta razón, a menudo la transcripción del gen cesa al cabo de varias semanas o meses. No obstante, es necesario apuntar que una expresión transitoria es suficiente, e incluso deseable, para algunos tipos de tratamiento, como por ejemplo provocar una respuesta inmunitaria contra un tumor o generar nuevos vasos sanguíneos (se comenta después).
- *Dificultades para alcanzar o especificar el tejido diana.* Aunque algunos trastornos sistémicos son relativamente fáciles de tratar modificando linfocitos o células madre de la médula ósea, otros presentan problemas formidables. Puede ser difícil, por ejemplo, tratar las neuronas afectadas responsables de trastornos del sistema nervioso central. Por otro lado, es necesario modificar los vectores para que sólo puedan introducirse en el tipo de célula deseado.
- *Necesidad de una regulación precisa de la actividad génica.* La regulación exacta de la actividad génica no supone ningún problema en algunas enfermedades (p. ej., una expresión 50 veces superior de la adenosindesaminasa no produce efectos clínicamente significativos). En cambio, es fundamental para enfermedades como la talasemia, en las cuales es necesario equilibrar cuidadosamente el número de cadenas de  $\alpha$ -globina y de  $\beta$ -globina (v. cap. 3). Con frecuencia es difícil lograr una precisión así mediante la terapia génica vírica.
- *Potencial de mutagénesis insercional.* La impredecible integración de un vector retroviral en el DNA del anfitrión puede tener consecuencias no deseadas, como se ha dicho antes. Aunque la mutagénesis insercional parece ser un suceso infrecuente, ha tenido lugar en varios pacientes (v. comentario clínico 13-5).

Hay numerosas investigaciones que intentan superar estos y otros problemas. Por ejemplo, los grados y permanencia de

la expresión génica están aumentando gracias a la incorporación de secuencias activadoras más potentes en los insertos de DNA. Se están modificando vectores para reducir las respuestas inmunitarias y aumentar la especificidad para la célula diana. Se están elaborando métodos para la inserción dirigida de secuencias corregidas de DNA. Por ejemplo, se diseñan proteínas para unirse a una secuencia mutada de DNA específica e inducir roturas de DNA bicatenario seguidas de la inserción de una secuencia normal de DNA. Con la inserción dirigida, el DNA mutado se corrige *in situ*, evitando los problemas que supone la inserción aleatoria de DNA y aprovechando las secuencias activadoras y potenciadoras originales del genoma del anfitrión.

**Los vectores víricos ofrecen una transferencia eficaz de genes terapéuticos a células somáticas. No obstante, presentan varios inconvenientes, incluyendo expresión baja o transitoria del producto génico, tamaño limitado del inserto, generación de respuestas inmunitarias, dificultad para obtener una regulación precisa y, en algunos vectores, incapacidad de transducir células que no se dividen y posible oncogénesis.**

### Vectores no víricos

Aunque los vectores víricos tienen la ventaja de una transferencia génica eficaz a las células, los inconvenientes antes mencionados han llevado a los investigadores a explorar varios tipos de vectores no víricos. Uno de los más estudiados es el **liposoma**, un cuerpo graso que pueden aceptar grandes insertos de DNA. A veces los liposomas se fusionan con las células, permitiendo que el inserto de DNA se introduzca en la célula. Dado que el liposoma carece de péptidos, no provoca una respuesta inmunitaria. Su inconveniente principal es que no tiene la eficacia de transferencia de los virus: la mayoría de los liposomas se degradan en el citoplasma y la mayor parte de los que no se degradan son incapaces de introducirse en el núcleo.

Sorprendentemente, es posible insertar plásmidos con DNA humano directamente en las células sin utilizar ningún tipo de vector de transferencia. Aunque la mayor parte del DNA «desnudo» es repelido por la membrana celular, en ocasiones entra en la célula, escapa a la degradación y codifica proteínas temporalmente. Se está intentado utilizar DNA desnudo como vacuna que codifica una proteína patógena contra la cual el cuerpo construye una respuesta inmunitaria.

Un avance interesante con potencial para la terapia en células somáticas es la síntesis de **chromosomas artificiales humanos**. Dado que estos cromosomas creados sintéticamente contienen centrómeros y telómeros funcionales, deberían ser capaces de integrarse y replicarse en núcleos de células humanas. Además, pueden aceptar insertos tan grandes como la totalidad de las 2,4 Mb del gen de la distrofia muscular de Duchenne (DMD).

**La terapia génica mediante vectores no víricos, incluyendo liposomas y DNA desnudo, ofrece ciertas ventajas respecto a los vectores víricos, pero en la actualidad carece de la eficacia de transferencia de éstos.**

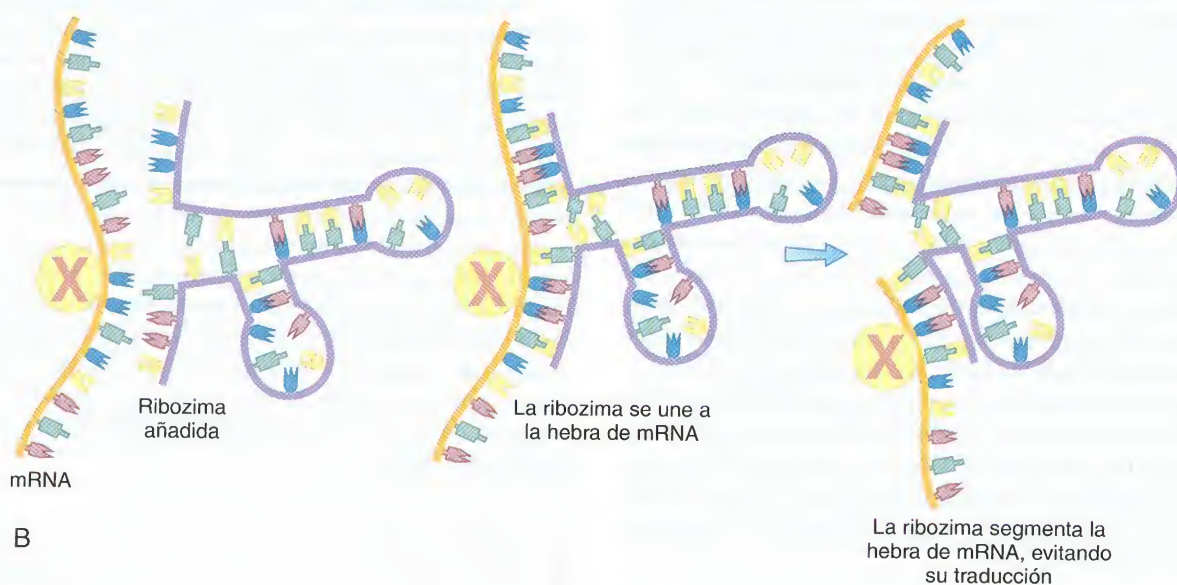
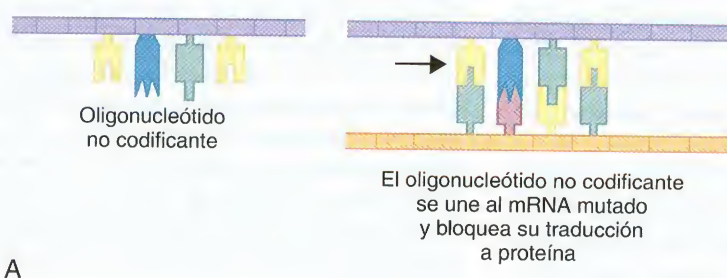
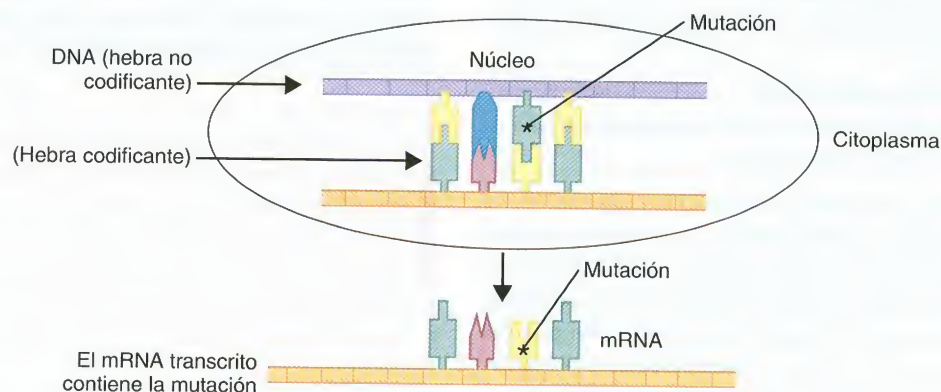


### Terapias de bloqueo génico o de inhibición

Las técnicas de sustitución de genes no son eficaces para la corrección de mutaciones de ganancia de función o negativas dominantes (p. ej., enfermedad de Huntington, síndrome de Marfan). Para corregir estos trastornos, es necesario bloquear o inactivar de alguna manera el producto génico defectuoso. Aunque no están tan bien desarrollados como los métodos de terapia por sustitución de genes, se están elaborando métodos de bloqueo génico y algunos son prometedores.

### Terapia antisentido

El principio subyacente a la **terapia antisentido** es sencillo: se diseña un oligonucleótido con una secuencia de DNA que es complementaria a la secuencia del RNA mensajero (mRNA) producida por una mutación de ganancia de función. Este oligonucleótido no codificante se une al mRNA anormal, evitando su traducción en una proteína dañina (fig. 13-9A). También pueden diseñarse oligonucleótidos no codificantes para que se unan al DNA bicatenario que contiene la mutación causante de



**FIGURA 13-9**

**A.** Terapia génica mediante una técnica antisentido. La unión del mRNA anormal a la molécula no codificante evita que se traduzca a una proteína normal.  
**B.** Terapia génica mediante una ribozima en cabeza de martillo, que se une a un mRNA mutado, lo segmenta y lo elimina.



la enfermedad, creando una triple hélice que no puede transcribirse en mRNA. La terapia antisentido tiene el problema de que muchas veces los oligonucleótidos no codificantes se degradan antes de que puedan alcanzar su objetivo. Además, debido a la variación en la forma de la molécula diana de DNA o RNA, el oligonucleótido no codificante podría no ser capaz de unirse a su secuencia complementaria. Sin embargo, la terapia antisentido se está probando en varias aplicaciones experimentales, incluyendo el bloqueo de la expresión del oncogén *KRAS* (v. cap. 9) en células tumorales pancreáticas y colorrectales.

### Terapia con ribozimas

Las **ribozimas** son moléculas enzimáticas de RNA, algunas de las cuales pueden segmentar el mRNA. Es posible diseñar ribozimas para interrumpir secuencias específicas de DNA que contengan una mutación y destruirlas antes de que puedan traducirse en proteína (v. fig. 13-9B). La terapia con ribozimas se está probando, por ejemplo, como método para contrarrestar la expresión excesiva de receptor del factor de crecimiento epidérmico de tipo 2, un rasgo de muchos tumores de mama.

### RNA interferente

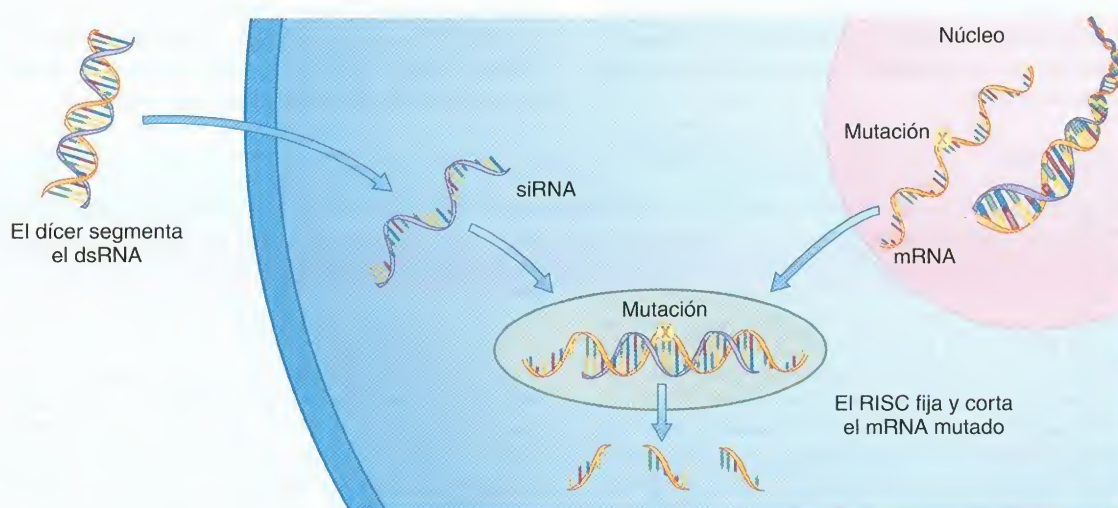
Un tercer método de bloqueo génico consiste en el **RNA interferente** (RNAi; fig. 13-10), un fenómeno natural que ha evolucionado para defender las células de las invasiones víricas. Dado que muchos virus producen RNA bicatenario, las células de todos los organismos multicelulares reconocen esta forma de RNA y utilizan una enzima denominada *dicer* para digerirlo en pequeños fragmentos de 20 pb. Estos fragmentos se utilizan luego como plantilla para dirigir la destrucción de cualquier RNA monocatenario que tenga la misma secuencia que el RNA vírico bicatenario (p. ej., el mRNA monocatenario que el virus utilizaría para codificar proteínas víricas). Al sintetizar artificialmente moléculas de RNA bicatenario que corresponden a una secuencia de DNA causante de enfermedad, es posible inducir el RNAi a destruir el mRNA producido por la secuencia mutada.

El RNAi se enfrenta a problemas similares a los de la terapia antisentido y con ribozimas, como la degradación de la molécula de RNA antes de que pueda llegar a su objetivo. Esta dificultad se está solventando mediante la inserción de moléculas de RNAi en vectores lentivíricos y víricos adenoasociados. El RNAi ha arrojado resultados un tanto prometedores en la reducción, por ejemplo, del número de transcritos producidos por el *KRAS* oncogénico, y además ha demostrado el bloqueo de los transcritos del gen de fusión *BCR-ABL*, que causa leucemia mieloide crónica (v. cap. 11). Se está probando para el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad, el asma, la hepatitis C y la enfermedad de Huntington.

**Las técnicas de bloqueo génico pueden utilizarse para contrarrestar los efectos de mutaciones negativas dominantes o de ganancia de función. Incluyen el uso de moléculas antisentido, ribozimas que cortan el RNA y RNA interferente.**

### Terapia génica para enfermedades no hereditarias

Como se indica en la tabla 13-7, la aplicación de las técnicas de terapia génica no se limita en absoluto a las enfermedades hereditarias. En realidad, alrededor de dos terceras partes de los protocolos de terapia génica que están en marcha actualmente se refieren a cánceres no hereditarios y aproximadamente el 10% al síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (sida). Por ejemplo, el gen inhibidor tumoral *TP53*, que se encuentra inactivado en la mitad de todos los cánceres aproximadamente (v. cap. 11), se ha insertado en tumores pulmonares en un intento por detener la progresión tumoral. Como se dijo en el capítulo 9, algunos tumores escapan a la detección por el sistema inmunitario desechando las moléculas de superficie celular que son reconocidas por las células T. Los liposomas que contienen DNA que codifica la molécula coestimuladora B7 (v. cap. 9) se han introducido en células de



**FIGURA 13-10**

Terapia de bloqueo génico mediante RNA interferente (RNAi). Un dícer segmenta el RNA bicatenario (dsRNA) en fragmentos de RNA monocatenario de 20 pb denominados *RNA interferentes cortos* (siRNA). Estos fragmentos forman una plantilla que reconoce y fija el complejo silenciador inducido por RNA (RISC), que segmenta y destruye la hebra de RNA complementario. En el RNA interferente, se diseña un dsRNA para producir hebras de siRNA que son complementarias a un mRNA mutado, lo que permite al complejo RISC destruir el mRNA.



melanoma maligno, lo cual ha llevado a la expresión de B7 en la superficie celular y a la posterior destrucción de la célula por células T citotóxicas. En algunos casos esto ha provocado la regresión del melanoma.

Se están formulando diversos métodos de terapia génica para combatir el VIH. La mayoría de estos intentos se dirigen a detener la replicación del virus o a prevenir su extensión a células sanas. Por ejemplo, una mutación dominante negativa introducida en células T infectadas por el VIH produce una proteína que interfiere en las proteínas producidas por el VIH y bloquea su acción normal. También hay en marcha ensayos para reducir la expresión de CCR5, un correceptor de quimiocinas utilizado por el VIH para introducirse en las células del sistema inmunitario (v. cap. 9).

Otro ejemplo de terapia génica para una enfermedad no hereditaria viene dado por el tratamiento de la enfermedad coronaria. Se han inyectado copias de los genes que codifican miembros de las familias del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el factor de crecimiento fibroblástico (FGF) en el miocardio isquémico (mediante vectores víricos o en forma de DNA desnudo) con la esperanza de producir nuevos vasos coronarios.

### Terapia en la línea germinal

La terapia en las células somáticas consiste en la alteración únicamente de células somáticas específicas y, por tanto, en principio es muy similar a muchos otros tipos de intervenciones médicas (p. ej., trasplante de médula ósea). En cambio, la terapia en la línea germinal implica la alteración de todas las células del cuerpo, incluyendo las que originan los gametos. Así, este tipo de terapia génica no sólo afectaría al paciente, sino también a sus descendientes.

La terapia de la línea germinal se llevó a cabo por primera vez en el ratón en 1983, cuando se introdujeron con éxito copias de un gen de la hormona de crecimiento humana en embriones de ratón mediante microinyección (el gen se insertó directamente en el embrión utilizando una aguja muy pequeña). En la minoría de los embriones en los cuales se integró el gen, los gametos también se modificaron y el gen se transmitió a las futuras generaciones (por cierto, los ratones eran anormalmente grandes).

Aunque, en principio, la terapia en la línea germinal es posible en los humanos, presenta problemas significativos (cuadro 13-7). En primer lugar, normalmente los embriones inyectados mueren y algunos desarrollan tumores y malformaciones. En segundo lugar, aun en un trastorno autosómico dominante, la mitad de los embriones producidos por un progenitor heterocigótico son genéticamente normales. Si fuera posible distinguir los embriones genéticamente normales (p. ej., mediante diagnóstico genético preimplantacional), sería más sencillo implantar los embriones normales que alterar los anormales. Por último, la alteración permanente del legado genético humano plantea numerosos interrogantes éticos. Por estas razones, es improbable que la terapia en la línea germinal humana sea útil o deseable.

### Terapia génica: una perspectiva

La gran mayoría de los protocolos de terapia génica se encuentran todavía en ensayos de fase I y de fase II, pero hay más de 30 que están ya en ensayos clínicos de fase III. Los últimos años han sido testigos de los primeros éxitos discutibles de la terapia génica, algunos de los cuales se han descrito en este capítulo (terapia para la SCID ligada al cromosoma X y la deficiencia de ADA; indicios de efectos terapéuticos en varios cánceres). Sin embargo, hasta la fecha sólo se ha tenido éxito en un número de personas relativamente pequeño.

La terapia génica no está exenta de riesgos. Además del potencial de mutagénesis insercional ya mencionado, un joven con deficiencia de ornitina transcarbamilasa (v. cap. 7) murió como consecuencia de una reacción adversa inmune a un vector adenovírico. Además, la terapia retroviral provocó una enfermedad de tipo leucémico en varios pacientes con SCID ligada al cromosoma X (v. comentario clínico 13-5). Por tanto, sigue sin saberse a ciencia cierta si la terapia génica proporcionará un tratamiento seguro o una cura a un coste razonable.

A pesar de estas reservas, la investigación sobre terapia génica está aportando muchas perspectivas nuevas de una significación biológica fundamental. Al igual que en numerosas vías de investigación biomédica, el potencial de la investigación sobre terapia génica es considerable y los progresos actuales confirman que puede ofrecer un tratamiento eficaz para algunas enfermedades humanas importantes.

#### CUADRO 13-7

#### Terapia en la línea germinal, mejora genética, clonación humana y células madre embrionarias: cuestiones controvertidas en genética médica

Por razones que se esbozan en el texto, la terapia génica en la línea germinal no se lleva a cabo en humanos. No obstante, en muchos entornos la terapia génica en la línea germinal es más fácil desde el punto de vista técnico que la terapia en células somáticas. Además, la terapia en la línea germinal ofrece (en teoría) la posibilidad de la «mejora genética», la introducción de genes favorables en el embrión. Sin embargo, un gen que es favorable en un entorno puede ser desfavorable en otro (p. ej., la mutación de la anemia drepanocítica, que sólo es ventajosa para los heterocigotos en un ambiente con malaria). Y debido a la pleiotropía, la introducción de genes ventajosos puede tener consecuencias no buscadas en absoluto (p. ej., un gen que se cree que potencia una característica podría afectar negativamente a otra). Por estas razones, y porque en ge-

neral la terapia en la línea germinal destruye el embrión diana, la comunidad científica no defiende ni la terapia en la línea germinal ni la mejora genética.

La perspectiva de la clonación humana también genera controversia. Muchas especies de mamíferos (p. ej., ovejas, cerdos, ganado vacuno, cabras, ratones, gatos, perros) han sido clonadas con éxito mediante la introducción de un núcleo diploide de una célula adulta en un óvulo cuyo núcleo haploide fue eliminado (técnica denominada **transferencia nuclear de células somáticas**, o SCNT, del inglés *somatic cell nuclear transfer*; v. fig. que sigue). La célula se manipula para que pueda expresar todos sus genes (recuérdese que la mayoría de los genes de una célula adulta diferenciada típica son silenciosos transcripcionalmente). Es probable que este procedimiento, permitiéndolo-



## CUADRO 13-7

**Terapia en la línea germinal, mejora genética, clonación humana y células madre embrionarias: cuestiones controvertidas en genética médica (cont.)**

le avanzar hasta un embarazo a término, pueda usarse para producir un ser humano (clonación reproductiva). Algunos argumentan que la clonación humana ofrece a las parejas sin hijos la oportunidad de tener hijos con los que están biológicamente emparentados o incluso reemplazar a un hijo muerto. No obstante, es importante tener en cuenta que un clon sólo es una *copia* genética. El ambiente del individuo, que también desempeña un papel importante en el desarrollo, no puede reproducirse. Además, la gran mayoría de los intentos de clonación de mamíferos fracasan: en la mayoría de los casos, el embrión muere o presenta malformaciones flagrantes. Dado que las consecuencias de la clonación reproductiva humana serían similares casi con toda seguridad, la práctica totalidad de los científicos condenan la clonación reproductiva de seres humanos.

Es importante distinguir la clonación reproductiva de la clonación y el cultivo de células con propósitos terapéuticos. Las **células madre embrionarias** (ESC, del inglés *embryonic stem cells*), que derivan de la masa de células interna de los embriones en la etapa blastocítica, pueden clonarse y cuentan con el potencial único de diferenciarse en cualquier tipo de célula del cuerpo humano (pluripotencia). Por ejemplo, potencialmente pueden formar neuronas para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson o miocitos cardíacos para el tratamiento de la isquemia cardíaca. Sin embargo, con la tecnología actual, el embrión es destruido para obtener ESC y esto resulta controvertido en muchos círculos. Investigaciones actuales están intentando inducir pluripotencia en células adultas diferenciadas. También hay en marcha investigaciones para extraer células únicas utilizables de embriones blastoméricos de tres días (como en el diagnóstico genético preimplantacional) para no destruir los embriones. Falta por ver si estas tecnologías son capaces de producir células que tengan la misma flexibilidad y utilidad que las ESC.

Un problema del uso de células derivadas de ESC es que podrían inducir una respuesta inmunitaria en el receptor. Este problema podría solventarse en gran parte si se dispusiera de clones de ESC de numerosas personas con distintos tipos de MHC (complejo mayor de histocompatibilidad). Entonces se buscaría las ESC adecuadas para el receptor desde el punto de vista inmunológico. No obstante, en estos momentos la mayoría de los investigadores sólo disponen de un número limitado de líneas de ESC. Otra propuesta sería utilizar la SCNT con las propias células de un paciente para crear ESC con una secuencia de DNA idéntica a la del paciente.

Aunque estas tecnologías ofrecen la esperanza de un tratamiento eficaz para algunas enfermedades rebeldes, también plantean espinosos problemas éticos. Sin duda, las decisiones referentes a su uso deben basarse en las aportaciones constructivas de científicos, especialistas legales y filósofos, entre otros.

Se cultivan células somáticas de ratón en un medio que induce no especialización (pluripotencia)

Se extrae el núcleo de un óvulo de ratón (enucleación)

Se emplea un pulso eléctrico para fusionar la célula somática que contiene DNA con un óvulo enucleado

La célula fusionada forma un embrión multicelular que luego se implanta en un útero de ratón

Transferencia nuclear de células somáticas (SCNT) para crear un clon de ratón. Se cultiva una célula somática diploide de ratón (p. ej., un fibroblasto), que crece en medios que la convierten en pluripotente. Se fusiona con un óvulo enucleado, creando un embrión con una célula diploide. Se permite que el embrión se desarrolle hasta la fase multicelular y se implanta en un útero de ratón. El ratón resultante es genéticamente idéntico (un clon) al ratón del que proviene la célula somática.

### Preguntas de estudio

1. Se acaba de iniciar un programa de cribado neonatal de una enfermedad metabólica. De 100.000 recién nacidos, una prueba definitiva reveló que 100 estaban afectados por la enfermedad. La prueba de cribado determinó que 93 de ellos estaban afectados y 7 no. Además, identificó a 1.000 recién nacidos que más tarde resultaron no estar afectados. Calcule la sensibilidad, la especificidad y el valor predictivo positivo de la prueba de cribado y especifique la tasa de falsos positivos y falsos negativos.
2. Examine la familia que se muestra en la genealogía de la figura 13-11. El individuo 3 tiene PKU, una enfermedad autosómica recesiva. Se ha analizado un RFLP de dos alelos estrechamente ligado al locus de la PKU en cada miembro de la familia; en la figura se dan los genotipos de cada individuo. Los alelos marcadores tienen 5 y 3 kb de tamaño. En función de los genotipos del marcador ligado, el individuo 6 ¿está afectado, es un portador heterocigótico o un homocigoto normal?



## Preguntas de estudio (cont.)

3. Examine la familia que se muestra en la genealogía de la figura 13-12. Los individuos afectados padecen neurofibromatosis de tipo 1 (NF1), un trastorno autosómico dominante. Se ha tipado un sistema de microsatélites de cuatro alelos estrechamente ligado al locus de la NF1 para cada miembro de la familia. En función de los genotipos que se dan en la figura, ¿desarrollará NF1 el individuo 6?

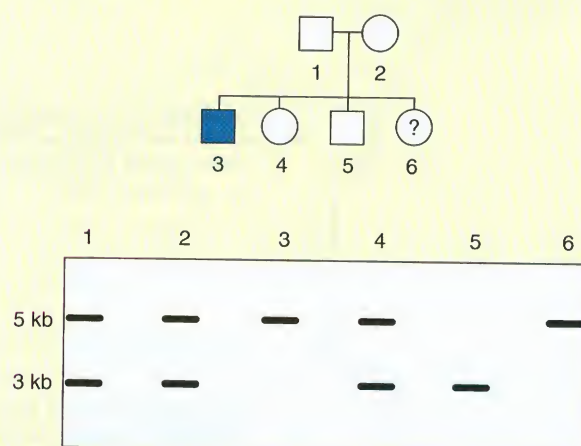


FIGURA 13-11

Genealogía que acompaña la pregunta de estudio 2.

4. En la genealogía de un trastorno autosómico dominante que se da en la figura 13-13, se ha tipado un RFLP de dos alelos estrechamente ligado en cada miembro de la familia. En función de esta información, ¿qué puede decir a la familia sobre el riesgo de que los miembros de la generación III tengan el trastorno? ¿Cómo podría mejorarse la exactitud diagnóstica en este caso?

5. Compare las ventajas e inconvenientes de la amniocentesis y el muestreo de vellosidades coriónicas (BC).
6. ¿Qué tipo de terapia génica sería más apropiada para la enfermedad de Huntington? ¿Por qué?

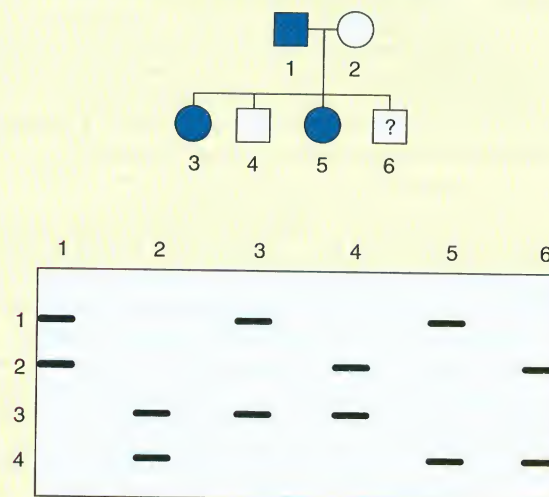


FIGURA 13-12

Genealogía que acompaña la pregunta de estudio 3.

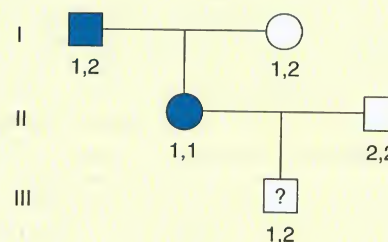


FIGURA 13-13

Genealogía que acompaña la pregunta de estudio 4.

## Bibliografía recomendada

- Aitken DA, Crossley JA, Spencer K. Prenatal screening for neural tube defects and aneuploidy. 5.ª ed. En: Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE, Korf BR, eds. *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics*, vol. 1. Nueva York: Churchill Livingstone; 2007. pp. 636–78.
- Alexander BL, Ali RR, Alton EW, et al. Progress and prospects: gene therapy clinical trials (part 1). *Gene Ther* 14. 2007;20:1439–47.
- Cavazzana-Calvo M, Fischer A. Gene therapy for severe combined immunodeficiency: are we there yet? *J Clin Invest*. 2007;117:1456–65.
- Edelstein ML, Abedi MR, Wixon J. Gene therapy clinical trials worldwide to 2007—an update. *J Gene Med*. 2007;9:833–42.
- Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Report. *J Pediatr*. 2008;153:S4–14.
- Fischer A, Cavazzana-Calvo M. Gene therapy of inherited diseases. *Lancet*. 2008;371:2044–7.
- Fragouli E. Preimplantation genetic diagnosis: Present and future. *J Assist Reprod Genet*. 2007;24:201–7.
- Gaffney MM, Hynes SO, Barry F, O'Brien T. Cardiovascular gene therapy: Current status and therapeutic potential. *Br J Pharmacol*. 2007;152:175–88.
- Gross S, Cuckle H. Prenatal screening and diagnosis—an introduction. *Amer J Med Genet Part C*. 2007;145C:1–4.
- Heshka JT, Palleschi C, Howley H, et al. A systematic review of perceived risks, psychological and behavioral impacts of genetic testing. *Genet Med*. 2008;10:19–32.
- Hochedlinger K, Jaenisch R. Nuclear reprogramming and pluripotency. *Nature*. 2006;441:1061–7.



- Hunter DJ, Khoury MJ, Drazen JM. Letting the genome out of the bottle—will we get our wish? *N Engl J Med*. 2008;358:105–7.
- Jaenisch R. Human cloning—the science and ethics of nuclear transplantation. *N Engl J Med*. 2004;351:2878–91.
- Kim DH, Rossi JJ. Strategies for silencing human disease using RNA interference. *Nat Rev Genet*. 2007;8:173–84.
- Lau TK, Leung TN. Genetic screening and diagnosis. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2005;17:163–9.
- Malone FD, Canick JA, Ball RH, et al. First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down syndrome. *N Engl J Med*. 2005;353:2001–11.
- McCabe LL, McCabe ER. Expanded newborn screening: implications for genomic medicine. *Annu Rev Med*. 2008;59:163–75.
- O'Connor TP, Crystal RG. Genetic medicines: treatment strategies for hereditary disorders. *Nat Rev Genet*. 2006;7:261–76.
- Pagon RA, Tarczy-Hornoch P, Baskin PK, et al. Gene tests—gene clinics: genetic testing information for a growing audience. *Hum Mutat*. 2002;19:501–9.
- Riordan JR. CFTR function and prospects for therapy. *Annu Rev Biochem*. 2008;77:701–26.
- Scheuner MT, Sieverding P, Shekelle PG. Delivery of genomic medicine for common chronic adult diseases: a systematic review. *JAMA*. 2008;299:1320–34.
- Sekizawa A, Purwosunu Y, Matsuoka R, et al. Recent advances in non-invasive prenatal DNA diagnosis through analysis of maternal blood. *J Obstet Gynaecol Res*. 2007;33:747–64.
- Sermon K, Van Steirteghem A, Liebaers I. Preimplantation genetic diagnosis. *Lancet*. 2004;363:1633–41.
- Shulman LP, Simpson JL. Techniques for prenatal diagnosis. 5.<sup>a</sup> ed. En: Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE, Korf BR eds. *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics*, vol. 1. Nueva York: Churchill Livingstone; 2007. p. 679–702.
- South ST, Chen Z, Brothman AR. Genomic medicine in prenatal diagnosis. *Clin Obstet Gynecol*. 2008;51:62–73.
- Spencer K. Aneuploidy screening in the first trimester. *Amer J Med Genet Part C*. 2007;145C:18–32.
- Stoller JK, Aboussouan LS.  $\alpha$ 1-Antitrypsin deficiency. *Lancet*. 2005;365:2225–36.
- Van Voorhis BJ. Clinical practice. In vitro fertilization. *N Engl J Med*. 2007;356:379–86.
- Verma IM, Weitzman MD. Gene therapy: twenty-first century medicine. *Annu Rev Biochem*. 2005;74:711–38.
- Waisbren SE. Expanded newborn screening: information and resources for the family physician. *Am Fam Physician*. 2008;77:987–94.
- Warrington Jr. KH, Herzog RW. Treatment of human disease by adeno-associated viral gene transfer. *Hum Genet*. 2006;119:571–603.
- Weaver D. Catalog of Prenatally Diagnosed Conditions. 3.<sup>a</sup> ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1999.
- Wilcken B. Recent advances in newborn screening. *J Inherit Metab Dis*. 2007;30:129–33.
- Wolfberg AJ. Genes on the web—direct-to-consumer marketing. *N Engl J Med*. 2006;355:543–5.

### Recursos en Internet

Gene Therapy Clinical Trials Worldwide (lista actualizada de todos los protocolos de terapia génica) <http://www.wiley.co.uk/genetherapy/clinical/>

Gene Clinics/Gene Tests (revisa las enfermedades genéticas y enumera los laboratorios que realizan pruebas diagnósticas) <http://www.geneclinics.org/>

Human Genome Project Information (incluye información sobre pruebas genéticas y terapia génica, con enlaces relevantes) [http://www.ornl.gov/sci/techresources/Human\\_Genome/medicine/genetest.shtml](http://www.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/medicine/genetest.shtml)

National Newborn Screening and Genetics Resource Center <http://genes-r-us.uihsccsa.edu/>

National Organization for Rare Diseases (base de datos de trastornos raros que incluye revisiones breves e información sobre pruebas diagnósticas y tratamiento para familias y profesionales) <http://www.rarediseases.org>



## Capítulo 14

# GENÉTICA Y MEDICINA PERSONALIZADA

Los avances científicos, tecnológicos y médicos han permitido detectar, diagnosticar y tratar la mayoría de las enfermedades comunes (p. ej., asma, diabetes, hipertensión) en las primeras fases de su curso evolutivo con una eficacia mayor que nunca. No obstante, estos avances dependen en gran medida de la habilidad y el conocimiento de los clínicos, del acceso a los servicios de asistencia sanitaria y de la disponibilidad y asequibilidad de las tecnologías diagnósticas. La mayoría de los profesionales sanitarios siguen un modelo convencional en el cual el paciente acude a la consulta con un conjunto de síntomas y signos que el médico utiliza para ofrecer el diagnóstico «más probable». A continuación, el médico prescribe un tratamiento que considera el más eficaz. Si este tratamiento falla, el proceso se repite hasta que se da con un diagnóstico correcto o un tratamiento más eficaz. En este modelo se promueve la prevención de la salud. Sin embargo, su cumplimiento es complicado porque la información sobre los factores de riesgo, así como la percepción del riesgo que tiene el paciente, es aproximada en el mejor de los casos.

La **medicina personalizada** es un modelo en el cual se estima el riesgo personal que tiene cada paciente de sufrir enfermedades comunes y la eficacia previsible de diversos tratamientos a partir de la combinación única de factores de riesgo genéticos y ambientales del paciente. En consecuencia, un profesional sanitario puede predecir el riesgo de una persona de sufrir enfermedades comunes, seleccionar las pruebas diagnósticas para confirmar la presencia de enfermedad y prescribir el mejor tratamiento para tratarla. Idealmente, el conocimiento del riesgo de enfermedad potencia las intervenciones (p. ej., modificación de la alimentación, elección de un tratamiento farmacológico) que no sólo permiten tratar la enfermedad en las primeras fases de su evolución, sino también retrasar su inicio o prevenirla por completo.

La eficacia de la medicina personalizada depende de varios factores. Entre ellos se incluyen la identificación de los factores de riesgo genéticos y ambientales (y sus interacciones) que permiten la predicción exacta del riesgo clínicamente significativo; la demostración de que la evaluación del riesgo individual mejora la exactitud diagnóstica y el resultado del tratamiento; el desarrollo de tecnologías para la evaluación coste-efectiva del genoma de una persona; la construcción de infraestructura que permita a los clínicos acceder a los datos referentes al riesgo, interpretar la información del riesgo y explicar a los pacientes las estimaciones del riesgo a los pacientes; y la elaboración de directrices y políticas sobre cómo debe usarse la información de la evaluación en las aplicaciones clínicas y de investigación. No

todos estos objetivos se cumplirán en cada enfermedad común. De hecho, es probable que en muchas enfermedades complejas no haya alternativa al modelo convencional en el futuro cercano porque se sabe muy poco de su etiología y fisiopatología. No obstante, en algunas enfermedades comunes y respuestas farmacológicas ya se están adaptando al entorno clínico pruebas genéticas y, en algunos casos, la medicina personalizada.

En el presente capítulo describimos el modo en que las nuevas tecnologías permiten que la evaluación de los genomas humanos individuales sean ampliamente accesibles, cómo la información genómica se está utilizando para tomar decisiones personales sobre salud y las implicaciones de la atención personalizada.

La medicina personalizada consiste en usar la combinación única de cada persona de factores de riesgo genéticos y ambientales para realizar predicciones acerca del riesgo patológico de la persona individual y su respuesta a diversos tratamientos.

### UNA TRANSFORMACIÓN IMPULSADA POR LA TECNOLOGÍA

Tradicionalmente, la búsqueda de las variantes genéticas que influyen en las enfermedades complejas comunes ha sido una tarea de mucha envergadura y ha supuesto uno de los principales obstáculos para el desarrollo de la medicina personalizada. El método más habitual para encontrar estas variantes consistía en estudiar si polimorfismos de los genes candidatos estaban asociados al riesgo de la enfermedad en un pequeño grupo de pacientes no emparentados con el mismo fenotipo (p. ej., diabetes, obesidad). Esto era problemático, en parte porque era difícil escoger los genes candidatos más adecuados, porque las pequeñas cohortes ofrecían una potencia estadística limitada y porque el proceso del genotipado o la secuenciación era un trabajo intensivo y caro. Esta situación cambió espectacularmente la última década con el desarrollo de tecnologías que permiten interrogar millones de polimorfismos por persona de manera barata y eficaz (cuadro 14-1). Estas tecnologías, junto con los avances de la estadística y la computación, permitieron la aplicación de nuevos métodos como los estudios de asociación genómica (v. cap. 8), así como el estudio de cohortes mucho más amplias con miles o decenas de miles de personas. Además, estas nuevas tecnologías de genotipado y secuenciación del DNA permiten desarrollar pruebas clínicas coste-efectivas que aprovechan las variantes de riesgo descubiertas recientemente.



#### CUADRO 14-1 Evaluar tu genoma

El conocimiento de la composición genética de una persona será sin duda un instrumento importante para tomar mejores decisiones sobre la salud, la asistencia médica y quizá, también, el estilo de vida. Hasta hace poco, evaluar el genoma como conjunto era bastante caro y sólo se hacía en laboratorios de investigación. No obstante, las nuevas tecnologías han reducido espectacularmente el coste del análisis del genoma completo y han espolado el desarrollo de servicios de consumidores que ofrecen estudios genómicos completos directamente al público (v. cap. 13). Estos servicios han sido noticia con rapidez, tanto por su carácter novedoso como por su potencial de informar a la gente de su composición genética.

La mayoría de los servicios genómicos completos ofrecen el genotipado de entre cientos y miles de millones de polimorfismos de nucleótido simple o único (SNP, del inglés *single nucleotide polymorphism*). Los SNP que se tipan para los consumidores son los mismos que suelen utilizar los investigadores con el fin de identificar asociaciones entre enfermedades y genes para trastornos multifactoriales comunes como la hipertensión, la diabetes y la obesidad. A medida que se publican asociaciones entre genes y enfermedad, los consumidores que tienen acceso a su información genética pueden evaluar su riesgo de padecer enfermedades genéticas. Además, dado que los datos genéticos de cada persona son permanentes, es posible reevaluar el riesgo con cada descubrimiento nuevo. Sin embargo, muchas de las asociaciones entre SNP y enfermedad comunicadas a los consumidores son relativamente débiles y pueden ser malinterpretadas por el consumidor lego (v. cap. 13).

Más recientemente, se ha puesto a disposición del público la secuenciación del genoma completo. Este servicio sigue siendo caro y, por tanto, su aplicación está muy limitada. Además, es discutible que la comprensión de los riesgos relacionados con la salud aumente si se conoce aproximadamente el 99% del genoma que no codifica proteínas. Una estrategia alternativa consiste en secuenciar sólo los exones que contienen proteínas. En cualquier caso, las mismas advertencias mencionadas en el párrafo anterior para el tipado de los SNP de todo el genoma se aplican a la secuenciación genómica completa.

## IMPACTO DE LA GENÓMICA

### Farmacogenética

Muchas de las bebidas y alimentos que ingerimos cada día (p. ej., café, té) contienen miles de compuestos complejos que debemos procesar. Algunos de los compuestos nunca abandonan el tubo digestivo, pero la mayoría son absorbidos, distribuidos, metabolizados y eliminados (esto es, biotransformados) en varios productos que se utilizan de manera inmediata, se almacenan o se excretan. Los compuestos sintetizados exógenamente que se administran para lograr un efecto específico en el cuerpo humano (p. ej., los fármacos) también sufren una biotransformación y la eficacia y velocidad con que lo hacen varía de una persona a otra. Además, la respuesta de la diana de un fármaco (p. ej., enzimas, receptores) también puede variar entre individuos. El estudio de las variantes genéticas individuales que modifican las respuestas humanas a los fármacos se denomina **farmacogenética**, la evaluación de la acción de numerosos genes de manera simultánea se llama **farmacogenómica**.

### Predicción genética de las respuestas adversas graves a los fármacos

En la última década se han llevado a cabo intentos ambiciosos para avanzar en el conocimiento de la farmacogenética. Esto

se ha debido, en parte, a las expectativas de que, gracias al uso de la farmacogenética, podamos perfilar las diferencias del DNA entre los individuos y predecir así las respuestas a distintos medicamentos. Por ejemplo, un perfil genético (esto es, el resumen de los alelos de riesgo de una persona) podría predecir quién tiene más o menos probabilidades de responder a un fármaco o sufrir una **reacción adversa grave al fármaco**.

Muchos fármacos tienen una tasa de respuesta de entre el 25 y el 75%. Por ejemplo, se ha observado que los inhibidores de la ACE y los bloqueantes  $\beta$  son ineficaces o sólo parcialmente eficaces hasta en el 70% de los pacientes hipertensos. El uso de estos fármacos en personas con pocas probabilidades de responder aumenta la incidencia de las reacciones adversas graves y se suma a la carga de los costes de la asistencia sanitaria. Sin embargo, para la mayoría de los fármacos no existen pruebas capaces de determinar quién responderá y quién no, por lo que en su mayor parte se administran siguiendo el método de prueba y error.

Muchos fármacos tienen efectos adversos de importancia clínica, y de los aproximadamente 1.200 fármacos aprobados en Estados Unidos en torno al 15% están asociados a una incidencia significativa de reacciones adversas graves. Un análisis muy citado que se llevó a cabo a mediados de la década de 1990 indicó que casi dos millones de personas son hospitalizadas todos los años debido a efectos adversos a los fármacos, y que aproximadamente 100.000 personas mueren por su causa, aun cuando se prescriben y administran correctamente. Estudios de Europa y Australia han arrojado resultados similares. Así, la identificación de los perfiles genéticos que predicen la respuesta de una persona a los fármacos probablemente aumente la eficacia global y la inocuidad de los fármacos.

En estos momentos se dispone de pruebas de detección de un puñado de alelos que predicen reacciones adversas graves. Por ejemplo, la tiopurina metiltransferasa (TPMT) es una enzima que inactiva los fármacos tiopurínicos (p. ej., 6-mercaptopurina, azatioprina), que se utilizan con frecuencia para tratar la leucemia linfática aguda y para prevenir el rechazo de los trasplantes de órganos. Una mutación del gen *TPMT* reduce la actividad de la enzima. Alrededor de 1 de cada 300 personas de ascendencia europea es homocigótica para esta mutación, y estos pacientes pueden experimentar supresión de la médula ósea potencialmente mortal si se exponen a fármacos tiopurínicos. La presencia de estas variantes puede evaluarse mediante genotipado o análisis enzimáticos; en la actualidad, su uso es habitual antes de la administración de tiopurinas.

**La respuesta de cada persona a las sustancias químicas naturales y sintéticas está determinada en parte por polimorfismos génicos que controlan las vías de biotransformación y la diana de la sustancia.**

### Tratamiento farmacológico personalizado

Uno de los principales problemas de la farmacogenética es la selección de dianas adecuadas (p. ej., una enzima, citocina o receptor de superficie celular concreto) que podrían ser susceptibles a la manipulación por un fármaco. Para identificar polimorfismos asociados a una susceptibilidad variable a la enfermedad (esto es, una posible diana de un fármaco) o polimorfismos que modifican la respuesta humana a un fármaco, se utilizan los resultados de estudios genéticos. Por ejemplo,



el síndrome del intervalo QT largo (síndrome del LQT; v. cap. 12) puede tener su origen en 1 de al menos 10 genes diferentes cuyos productos proteicos afectan a la actividad de los canales iónicos en las células cardíacas (p. ej., los canales del sodio y del calcio). Dado que hay varios fármacos que bloquean los canales del sodio y del calcio, es posible emplear el perfil genético de una persona para escoger el mejor fármaco para el tratamiento del síndrome del LQT. En este caso, la relación entre la enfermedad y la diana está bien caracterizada.

Los polimorfismos de los genes que codifican el angiotensinógeno, la enzima de conversión de la angiotensina (ACE, del inglés *angiotensin-converting enzyme*) y el receptor de la angiotensina II de tipo I se han asociado a diferentes respuestas a los fármacos antihipertensores. Por ejemplo, el gen ACE contiene una secuencia de 190 pb que puede estar presente (alelo I) o suprimida (alelo D). Las personas que son homocigóticas para el alelo D responden mejor a los inhibidores de la ACE. La respuesta a los bloqueantes  $\beta$  antihipertensores se ha asociado a polimorfismos de los genes que codifican subunidades del receptor  $\beta$ -adrenérgico (tabla 14-1). Ninguna de estas variantes se analiza normalmente antes de iniciar un tratamiento antihipertensor, pero hay en marcha estudios para determinar en qué casos esta información, junto con los factores de riesgo ambientales como el tabaquismo y la alimentación, podría facilitar el desarrollo de un tratamiento personalizado.

Muchos de los efectos fisiológicos de la variación en la respuesta a los fármacos se conocen desde hace décadas. Una deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), que se estima afecta a más de 200 millones de personas de todo el mundo, causa una mayor sensibilidad a la primaquina, un antipalúdico, produciendo una anemia hemolítica aguda. El metabolismo de la isoniazida (un fármaco que se usa habitualmente para tratar la tuberculosis) está muy influido por un alelo del gen que codifica la *N*-acetiltransferasa 2 (NAT2), la enzima

que se emplea para acetilar, e inactivar, la isoniazida. Se sabe que las personas que son homocigóticas para este alelo son inactivadores lentos y presentan un mayor riesgo de experimentar efectos secundarios que las personas que metabolizan la isoniazida con más rapidez. Alrededor de la mitad de las personas de ascendencia europea o africana son inactivadores lentos, pero esta cifra es inferior en los individuos originarios del este de Asia. La succinilcolina es un fármaco que se emplea a menudo en la anestesia para inducir parálisis muscular a corto plazo. En general, los efectos de la succinilcolina duran sólo unos minutos, hasta que éste es degradado rápidamente en el plasma por la butirilcolinesterasa circulante. Varios alelos del gen que codifica la butirilcolinesterasa reducen la actividad de la enzima. Las personas que son homocigotas o heterocigotas compuestas para estos alelos muestran una capacidad reducida de inactivar la succinilcolina. Esto puede producir parálisis prolongada e insuficiencia respiratoria que requiere ventilación mecánica durante varias horas.

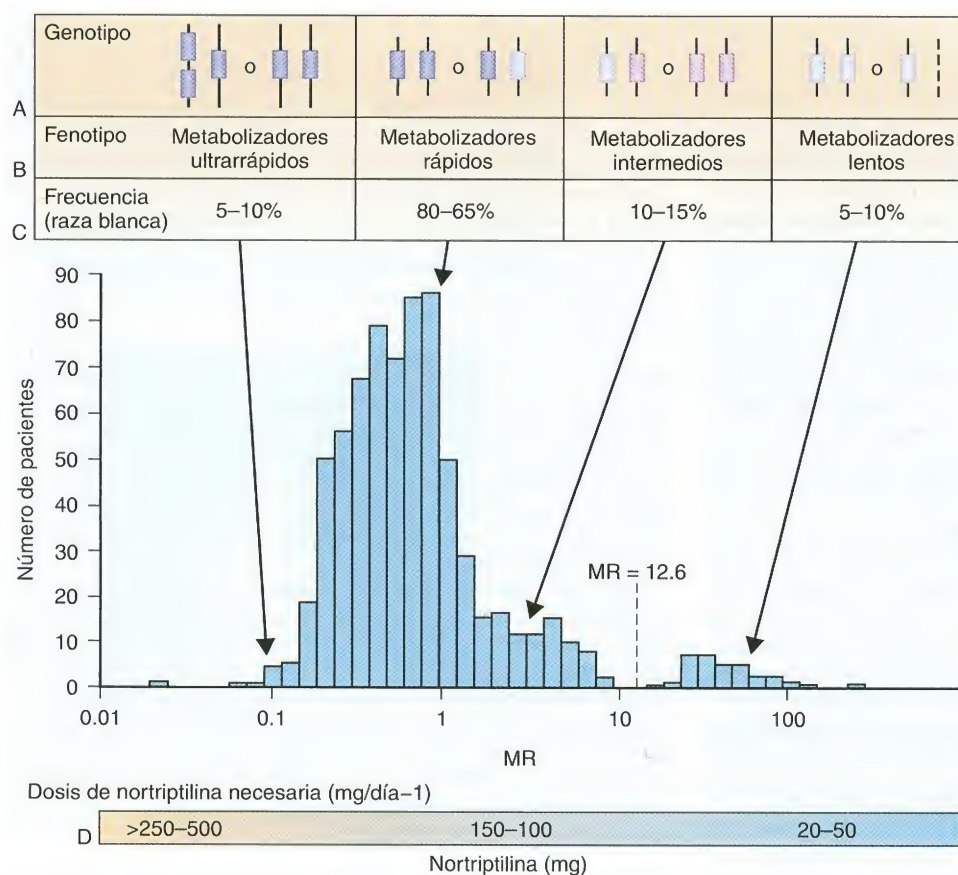
En cada ejemplo, una persona que tiene un alelo relativamente frecuente podría, al exponerse a una sustancia química concreta, experimentar un efecto farmacológico imprevisto. Se han descubierto variantes enzimáticas que producen un efecto mucho más amplio en la respuesta corporal a múltiples fármacos. Un ejemplo es la debrisoquina hidroxilasa, una enzima codificada por el gen CYP2D6. Este gen forma parte de la superfamilia del citocromo P450, que codifica numerosas enzimas distintas responsables de la biotransformación de compuestos con estructuras químicas muy diferentes. Los polimorfismos de CYP2D6 afectan al metabolismo de más del 25% de la totalidad de los fármacos, incluyendo los antagonistas de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos, los neurolepticos y los antidepresivos tricíclicos (fig. 14-1). Todos son ejemplos de perfiles genéticos relativamente sencillos (esto es, polimorfismos únicos) que afectan a la respuesta farmacológica.

TABLA 14-1

Ejemplos de efectos de los polimorfismos génicos en la respuesta a los fármacos

Gen	Enzima/Diana	Fármaco	Respuesta clínica
CYP2D6	Citocromo P4502D6	Codeína	Las personas homocigóticas para una mutación inactivadora no metabolizan la codeína en morfina y, por tanto, no experimentan ningún efecto analgésico
CYP2C9	Citocromo P4502C9	Warfarina	Las personas heterocigóticas para un polimorfismo necesitan una dosis inferior de warfarina para mantener la anticoagulación
VKORC1	Vitamina K epóxido reductasa	Warfarina	Las personas heterocigóticas para un polimorfismo necesitan una dosis inferior de complejo de warfarina, subunidad 1, para mantener la anticoagulación
NAT2	<i>N</i> -Acetiltransferasa 2	Isoniazida	Las personas homocigóticas para polimorfismos de acetilación lenta son más susceptibles a los efectos adversos de la isoniazida
TPMT	Tiopurina <i>S</i> -metiltransferasa	Azatioprina	Las personas homocigóticas para una mutación inactivadora desarrollan efectos adversos graves si reciben dosis estándar de azatioprina
ADRB2	Receptor $\beta$ -adrenérgico	Salbutamol	Las personas homocigóticas para un polimorfismo empeoran con el uso regular de salbutamol
KCNE2	Canales del potasio, activado con voltaje	Claritromicina	Las personas heterocigóticas para un polimorfismo son más susceptibles a las arritmias potencialmente mortales
SUR1	Receptor de la sulfonilurea 1	Sulfonilureas	Las personas heterocigóticas para polimorfismos muestran una sensibilidad reducida a la secreción de insulina estimulada por sulfonilurea
F5	Factor de coagulación V (Leiden)	Anticonceptivos orales	Las personas heterocigóticas para un polimorfismo presentan un riesgo elevado de trombosis venosa



**FIGURA 14-1**

Relaciones genotipo-fenotipo entre los polimorfismos de *CYP2D6* y el metabolismo farmacológico. **A**, Posibles genotipos en el locus *CYP2D6*. Los alelos completamente funcionales del gen *CYP2D6* se indican con recuadros rojos, los alelos con actividad reducida en naranja y los alelos con actividad nula (esto es, inactivos) en amarillo. **B**, La capacidad de metabolizar numerosos fármacos varía en función del genotipo del *CYP2D6* del individuo. **C**, Distribución de las frecuencias fenotípicas evaluadas en una población de americanos de origen europeo determinada por el cociente metabólico en orina de la debrisoquina y la 4-hidroxi-debrisoquina. **D**, Los metabolizadores lentos necesitan una dosis inferior del antidepresivo nortriptilina y los metabolizadores ultrarrápidos necesitan una dosis superior para obtener la misma concentración plasmática.

(Adaptado de Meyers U. *Pharmacogenetics—five decades of therapeutic lessons from genetic diversity*. *Nat Rev Genet*. 2004;5:669-76.)

Probablemente muchas respuestas a los fármacos están determinadas por perfiles mucho más complejos, compuestos de múltiples polimorfismos en múltiples loci.

Dos variantes frecuentes de *CYP2C9* (*CYP2C9\*2* y *CYP2C9\*3*), otro gen del citocromo P450, influyen en el metabolismo de la warfarina, un anticoagulante. Las frecuencias de estos alelos varían entre el 6 y el 12% en las poblaciones de origen europeo, pero están presentes en frecuencias mucho menores en los africanos subsaharianos y los individuos del este asiático. La warfarina se emplea ampliamente para prevenir al tromboembolismo; no obstante, debido a la variación existente en las dosis necesarias, son frecuentes las complicaciones hemorrágicas del tratamiento con warfarina. Por tanto, hay que comprobar de manera regular el grado de anticoagulación de la persona para que la dosis de warfarina administrada prevenga la trombosis evitando una hemorragia excesiva. Las personas que tienen al menos una copia de *CYP2C9\*2* o *CYP2C9\*3* necesitan menos warfarina para obtener una anticoagulación eficaz que la población general. De acuerdo con esta observación, a las dosis estándar, las complicaciones hemorrágicas son más habituales en las personas portadoras de los alelos *CYP2C9\*2* o *CYP2C9\*3*. Así, las variantes de *CYP2C9* influyen tanto en el metabolismo de la warfarina como en los resultados adversos asociados a la misma. La variación genética de una de las dianas farmacológicas de la warfarina, la vitamina K epóxido reductasa (*VKORC1*; v. tabla 14-1), también ayuda a predecir la respuesta de una persona al fármaco. Pueden llevarse a cabo pruebas genéticas de *CYP2C9* y *VKORC1* para ayudar a calibrar la dosis de warfarina.

Poco a poco, la farmacogenética y la farmacogenómica están empezando a cambiar la manera en que se ejerce la medicina, aunque la velocidad del cambio probablemente se acelere en las próximas décadas (cuadro 14-2). Una de las principales cuestiones referentes a todos los alelos asociados a la respuesta farmacológica es si analizar estos alelos afectará al manejo clínico de los pacientes y, en caso afirmativo, hasta qué punto. El perfil genético de la respuesta a un fármaco puede ser importante si éste se emplea con frecuencia en la práctica clínica y si la respuesta al mismo es médicamente importante, si los efectos terapéuticos y tóxicos del fármaco son difíciles de evaluar y determinar clínicamente, si los efectos adversos son difíciles de predecir con la información existente, y si un perfil ofrece resultados fácilmente interpretables con una sensibilidad y una especificidad elevadas. Hasta la fecha, no hay estimaciones de cuántas combinaciones de perfiles farmacológicos y genéticos probablemente cumplirán estos criterios. No obstante, es probable que estos perfiles farmacogenéticos sean útiles al menos en algunas circunstancias clínicas.

**Las pruebas genéticas para detectar polimorfismos asociados a la variación del metabolismo o la eficacia de un fármaco pueden llevar a una mejor predicción de la respuesta de una persona a un fármaco y reducir la incidencia de efectos secundarios relacionados con el mismo.**

#### Diagnóstico y monitorización de las enfermedades comunes

En las secciones anteriores hemos explicado cómo puede utilizarse la información genómica para personalizar las evaluacio-



## CUADRO 14-2

## Genómica personal

Es el año 2025. Jonathan es un bebé de una hora de edad que duerme cómodamente en los brazos de su madre en la habitación en que nació. Entra una enfermera y realiza un frotis en el interior de la boca de Jonathan con un cepillo para obtener células epiteliales bucales. Se extrae el DNA de estas células y, una semana después, se deposita un resumen electrónico de la secuencia genómica completa de Jonathan en la base de datos de información sanitaria nacional (NHID). Un subconjunto de genotipos que representan un perfil genético único se introducen en una base de datos forense nacional. Los datos referentes a las mutaciones causantes de los trastornos incluidos en el programa de cribado neonatal, incluyendo la PKU, la galactosemia, la fibrosis quística y la drepanocitosis, se envían al departamento de sanidad estatal. Se notifica a los progenitores de Jonathan que es portador de drepanocitosis.

Los padres de Jonathan controlan el acceso a los datos de riesgo genético depositados en el NHID para los trastornos que suelen manifestarse en la infancia, y deciden ofrecérselos a los profesionales sanitarios pediátricos de su hijo. En la visita de un mes de edad de los niños sanos, el asesor genético explica que Jonathan tiene un riesgo superior a la media de autismo, alergia al cacahuete, otitis media crónica y respuestas adversas a la penicilina. Se recomienda a sus padres que eviten tanto la penicilina como los productos que contengan cacahuete hasta que Jonathan pueda someterse a pruebas directas. Asimismo, se observa que Jonathan tiene un riesgo genético de asma inferior a la media.

Al año de edad, se hace evidente que Jonathan muestra un retraso del desarrollo del habla y el lenguaje. Su perfil genético confirma que no tiene variantes conocidas asociadas a pérdida auditiva, lo que indica que el retraso podría ser un primer indicio de autismo. Se escoge una terapia óptima para el autismo en función de su perfil genético. Jonathan responde bien a la intervención y, en conjunción con las clases de elocución, para los 5 años de edad presenta un desarrollo adecuado.

Jonathan sigue sano durante toda la infancia y, cuando cumple 18 años, el control de sus datos de riesgo genético almacenados pasa de sus padres a él. Al mismo tiempo, su atención médica es transferida a un médico de familia. En su primera visita, el médico de Jonathan le explica su riesgo de enfermedad cardíaca, hipertensión, obesidad, diabetes de tipo 2 y cáncer de colon. Se le advierte de que tiene un riesgo elevado de desarrollar diabetes y obesidad y se le recomienda un programa de ejercicio y alimentación que ha demostrado retrasar el inicio de la enfermedad.

Diez años después, Jonathan informa a su médico que él y su esposa están pensando en fundar una familia. Su esposa también es portadora de drepanocitosis y presenta varias variantes que confieren riesgo de asma, por lo que son derivados a asesoramiento sobre opciones de pruebas genéticas prenatales. Cuando Jonathan tiene 45 años de edad, desarrolla hipertensión y, según su perfil de variantes de la respuesta a los fármacos, se inicia un tratamiento con antihipertensor específico al que tiene muchas probabilidades de responder.

nes del riesgo de sufrir enfermedades comunes y las respuestas a los fármacos. La información genómica también puede emplearse para facilitar el diagnóstico de las enfermedades y controlar las respuestas terapéuticas. Por ejemplo, es posible usar una micromatriz o *microarray* (v. cap. 3) para estimar el grado de expresión de cada gen (esto es, la cantidad de mRNA que se transcribe) en un tejido determinado. Estos perfiles de expresión génica pueden utilizarse para identificar patrones de expresión génica asociados a enfermedades específicas (p. ej., transcripción elevada de un oncogén o transcripción reducida de un gen inhibidor tumoral en el tejido tumoral). Esta información puede ayudar a distinguir diferentes tipos de cánceres, diferentes tipos de infecciones u otros fenotipos asociados a enfermedad.

### Genómica del cáncer

Cada célula cancerosa alberga numerosas alteraciones de la secuencia de DNA y el número de copias que afectan a los genes o secuencias reguladoras, muchas veces acompañadas de modificaciones epigenéticas reversibles. Estas alteraciones perturban la expresión o la actividad de entre cientos y miles de genes. En conjunto, estas alteraciones producen la alteración o inhibición de diversas vías celulares que controlan características cancerosas como el crecimiento o las metástasis, y determinan, en parte, el pronóstico y la respuesta al tratamiento. La genómica del cáncer es el estudio de las alteraciones asociadas al DNA que acompañan al cáncer con el objetivo global de mejorar la prevención, la detección, el diagnóstico y el tratamiento de los cánceres comunes.

Una aplicación especialmente importante de la genómica en el cáncer ha sido el uso de análisis de expresión génica de todo el genoma para obtener una imagen de la actividad génica de un tumor en un momento determinado. Esto ha faci-

litado la elaboración de esquemas de clasificación basados en perfiles de expresión de muchos tipos de cáncer, incluyendo la leucemia, el linfoma y los cánceres de mama, pulmón, colon y cerebral. Esta información puede emplearse, por ejemplo, para afinar el pronóstico, orientar la aplicación de terapias biológicas convencionales y dirigidas e identificar dianas para el desarrollo de nuevos fármacos (fig. 14-2).

En la actualidad, a menudo es difícil predecir el pronóstico de los pacientes con cáncer en función de la información fenotípica tradicional como el tipo de tumor (T), el hecho de si el cáncer se encuentra en los ganglios o nódulos linfáticos cercanos (N) y los indicios de metástasis (M). En estos momentos, la determinación del estadio del cáncer mediante el sistema TMN es lo habitual en la mayoría de los tumores sólidos, pero con frecuencia estos estadios no son predictivos del pronóstico ni la respuesta al tratamiento. El perfil de la expresión génica puede ayudar a diferenciar los cánceres que se confunden fácilmente (p. ej., linfoma de Burkitt y linfoma difuso de células B grandes). Asimismo, puede facilitar la identificación de subconjuntos de tumores del mismo estadio TMN que podrían tener resultados muy distintos. En la actualidad se dispone de varios perfiles de expresión génica para la evaluación del pronóstico del cáncer de mama y se han establecido perfiles de expresión génica que preceden la recidiva de otros tipos de cáncer. Ensayos prospectivos determinarán hasta qué punto el uso de los perfiles de expresión ofrece beneficios clínicos, pero se prevé que permita una mejora sustancial en el tratamiento del cáncer.

El método convencional para tratar el cáncer ha consistido en ofrecer un tratamiento en función del tejido u órgano donde se originó el cáncer. Sin embargo, a menudo personas con el mismo tipo de cáncer presentan anomalías genéticas diferentes en sus tumores, lo que resulta en respuestas diferentes al trata-



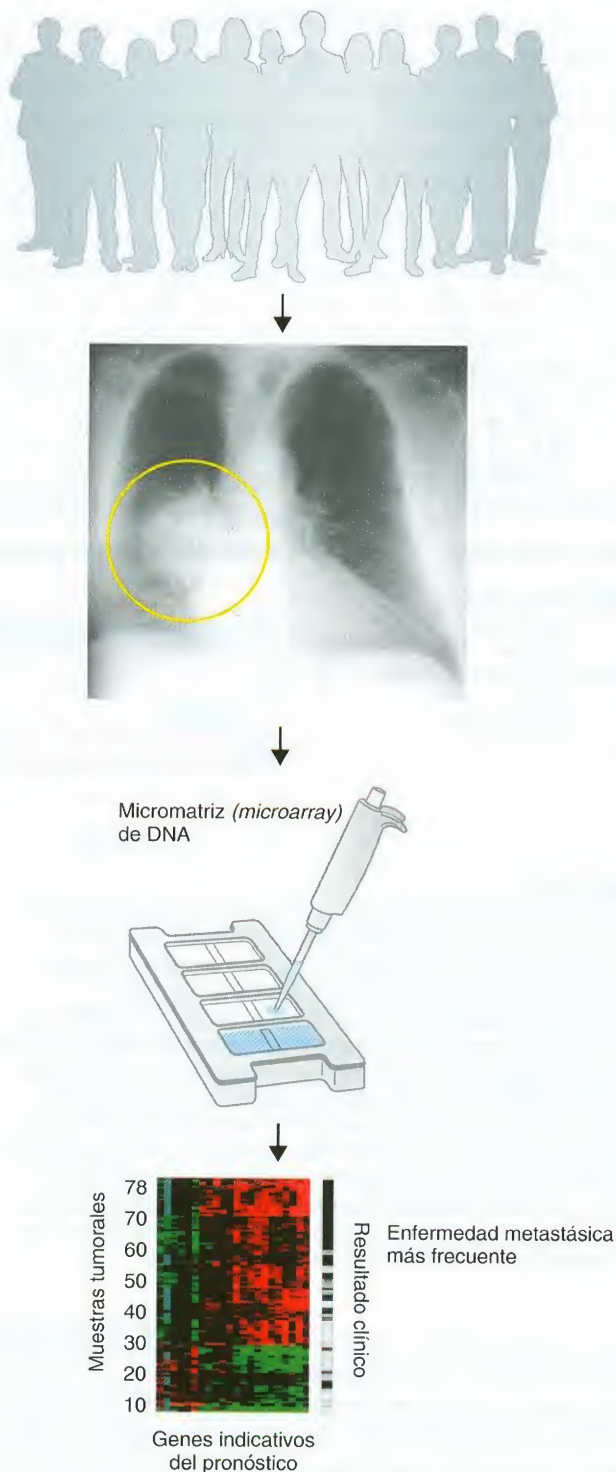


FIGURA 14-2

Predicción del resultado de la enfermedad según el perfil de expresión génica. El resultado clínico de los individuos con cáncer de pulmón (*tumor rodeado con un círculo en la radiografía*) se predice analizando la expresión de un conjunto de genes que se sabe que están regulados anormalmente en las células del cáncer de pulmón. Para cada tumor individual, se extrae RNA, que se pone en una micromatriz o *microarray*, y se mide la expresión de cada gen. *Abajo*, Cada columna representa el perfil de expresión de un tumor diferente. La expresión reducida de un gen en un tumor pulmonar en comparación con otros tumores pulmonares se indica en color *verde*, y la expresión elevada, en *rojo*. El resultado de la enfermedad se muestra a la derecha, donde el *blanco* indica personas con enfermedad metastásica (mal resultado) y el *negro* indica ausencia de metástasis (buen resultado).

miento. Por ejemplo, de las mujeres jóvenes con cáncer de mama que no se ha extendido a los ganglios linfáticos y que son tratadas con resección tumoral y radioterapia local, sólo el 20-30% experimentarán una recidiva. Este subgrupo de mujeres podría beneficiarse especialmente de la quimioterapia complementaria, y quienes presentan un menor riesgo de recidiva (la mayoría) podrían beneficiarse menos. No obstante, al ser imposible distinguir con seguridad los grupos de alto y bajo riesgo, entre el 85 y el 95% de la totalidad de las mujeres con este tipo de cáncer de mama reciben quimioterapia complementaria. Esto significa que muchas mujeres podrían someterse a este tratamiento innecesariamente, con el riesgo de complicaciones farmacológicas y el aumento del coste total de la atención sanitaria que conlleva. Los perfiles de expresión génica tienen el potencial de ayudar a delinear subconjuntos de cánceres que probablemente responderán más a diversos regímenes terapéuticos y de orientar la selección óptima de fármacos para cada individuo.

Los perfiles de expresión génica de los cánceres están ayudando a mejorar la clasificación de diferentes tipos de tumores y pueden servir para orientar el tratamiento.

### Enfermedades comunes

Los perfiles de expresión génica se utilizan para estudiar la patogenia de enfermedades comunes y controlar la actividad génica específica del tejido con el fin de facilitar el diagnóstico y controlar la progresión de la enfermedad. Por ejemplo, los perfiles de expresión génica de los leucocitos circulantes de pacientes con diabetes de tipo 1 han revelado una expresión elevada de un gran número de genes proinflamatorios. La expresión de algunos de estos genes también está elevada en las personas con artritis reumatoide, lo que indica que algunos trastornos autoinmunes podrían tener perfiles de expresión génica comunes. Una prueba de cribado basada en estos perfiles podría permitir un diagnóstico más precoz o identificar a las personas de alto riesgo que podrían beneficiarse de una atención preventiva. También hay estudios en marcha para determinar si los perfiles de expresión génica pueden predecir el resultado en las personas infectadas por patógenos como la malaria, el VIH 1 y la tuberculosis.

### Raza y evaluación genética de la ascendencia individual

Una cuestión importante y controvertida en la medicina personalizada es si la raza de una persona —utilizando su significado histórico de descriptor de su origen africano, asiático, europeo, nativo americano y nativo de las islas del Pacífico— o su ascendencia es útil para realizar predicciones sobre los riesgos relacionados con la salud. Tradicionalmente, era habitual utilizar la raza para predecir la probabilidad de que una persona sea portadora de una variante genética concreta que influye en la susceptibilidad a una enfermedad o respuesta farmacológica. Esta práctica se basa en parte en la observación de que las diferencias en la salud son frecuentes entre los grupos étnicos. Por ejemplo, la incidencia del cáncer de próstata es el doble en los varones afroamericanos que en los varones de origen europeo. Otros trastornos cuya prevalencia o resultado varía entre los grupos raciales son la hipertensión, la insuficiencia renal, el parto prematuro y la diabetes de tipo 2. Sin embargo, no está claro si los factores de riesgo genéticos explican, ni siquiera en parte, estas diferencias.



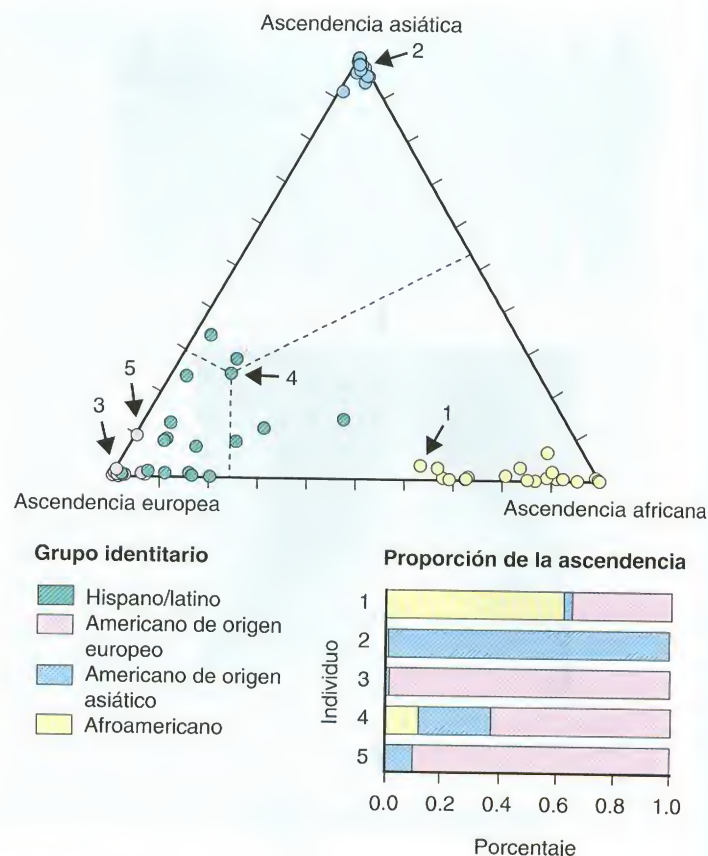
Probablemente muchas diferencias relacionadas con la salud están influidas en mayor medida por factores ambientales como las diferencias en la alimentación y en la disponibilidad de servicios sanitarios. En consecuencia, el uso de la raza para realizar predicciones sobre si una persona presenta estos factores de riesgo sigue siendo objeto de un debate considerable.

Es importante distinguir entre *raza* y *ascendencia*. Tradicionalmente, la raza se ha empleado para clasificar grandes grupos de personas y puede ser reflejo del origen geográfico, la lengua y diversos atributos culturales que describen un grupo (p. ej., nativos americanos o asiáticos). La ascendencia alude a los orígenes geográficos, históricos o biológicos de los antepasados de la persona, y puede ser compleja en cualquier persona. Por ejemplo, una persona podría tener antepasados de África, Europa y Norteamérica (esto es, una ascendencia compleja), pero identificarse como afroamericano. Por tanto, la raza contiene cierta información biológica sobre la ascendencia, pero los dos conceptos no son equivalentes. El conocimiento de la ascendencia de una persona puede ofrecer información de su composición genética y, por tanto, ser útil para identificar factores genéticos y ambientales subyacentes a las enfermedades comunes. En consecuencia, en los últimos años cada vez es más frecuente utilizar varios centenares de polimorfismos de nucleótido simple o único (SNP) para estimar directamente la ascendencia genética de una persona (fig. 14-3). El grado en el que la raza nos ayuda a predecir las diferencias genéticas que influyen en la salud depende en parte de lo bien que las clasificaciones tradicionales raciales se corresponden con estas inferencias genéticas de la ascendencia individual.

De media, las personas escogidas aleatoriamente de diferentes poblaciones, como africanos subsaharianos, europeos e individuos del este asiático, sólo serán ligeramente más diferentes entre sí que las personas de la misma población, lo cual es reflejo del hecho de que todos los humanos tienen una secuencia de DNA bastante similar (v. cap. 3). Los polimorfismos asociados a enfermedades comunes, como los asociados a la respuesta a los antihipertensores (v. antes), sólo difieren en estas poblaciones en la frecuencia. Pocas (o ninguna) variantes genéticas están presentes en todos los miembros de una de las poblaciones principales y en ninguno de otra población. Por esta razón, la afiliación a la población o la raza no es un predictor fiable de genotipos individuales.

Sin embargo, es posible asignar individuos a grupos que correspondan a diferentes regiones geográficas analizando simultáneamente varios cientos de variantes o más, como por ejemplo SNP (v. fig. 14-3). La frecuencia de estas variantes difiere entre regiones geográficas porque nuestros antepasados tenían más probabilidades de emparejarse con personas que vivían cerca que con quienes vivían lejos. Así, a veces pueden utilizarse representantes de la ascendencia geográfica como la raza para realizar predicciones razonablemente exactas de la ascendencia genética de una persona. En realidad, varios estudios llevados a cabo en Estados Unidos han revelado que existe una importante correlación entre el grupo poblacional con el que se identifican los individuos y las inferencias basadas en datos genéticos.

No obstante, en muchas circunstancias la raza no es un buen predictor de la ascendencia. Por ejemplo, las poblaciones de regiones geográficas adyacentes normalmente tienen más ancestros comunes y, por tanto, sus frecuencias alélicas pueden ser muy similares. En consecuencia, las personas seleccionadas a intervalos regulares en algunas regiones intercontinentales



**FIGURA 14-3**

Fracciones de la ascendencia inferida genéticamente de personas (*círculos de color*) de Estados Unidos genotipadas para 6.000 SNP. Cada círculo representa una persona, coloreada de acuerdo con uno de cuatro grupos identitarios. La distancia entre un círculo y el final del triángulo es proporcional a la cantidad de la ascendencia de la persona que aporta cada una de las tres poblaciones ancestrales de las esquinas del triángulo (africana, asiática y europea). Por ejemplo, el hispano/latinoamericano con el número 4 recibió en torno al 60% de su ascendencia genética de Europa, el 30% de Asia (debido a la ascendencia nativa americana) y el 10% de África. Los círculos que representan los hispanos/latinoamericanos y los afroamericanos están más separados entre sí porque la proporción de ascendencia en las personas es más variada que en los americanos de origen europeo. El gráfico de barras indica las proporciones estimadas de la ascendencia de cada uno de los sujetos 1-5.

(p. ej., Oriente Medio o Asia central) son difíciles de distribuir en grupos étnicos que concuerden con las nociones comunes de la raza. La correspondencia geográfica también es menos evidente en las poblaciones (p. ej., latinoamericanos, individuos del sur de Asia) que han recibido influencias de mezclas históricas recientes de múltiples poblaciones ancestrales.

En Estados Unidos, la raza sólo es un predictor burdo de la ascendencia genética de una persona. Por ejemplo, la proporción media de ascendencia africana entre quienes se identifican como afroamericanos se sitúa en torno al 80%, pero oscila entre el 100 y el 20% o incluso menos en algunas personas. La composición genética de los americanos que se identifican como europeos también varía: se calcula que aproximadamente el 30% tienen menos del 90% de ascendencia europea. De igual modo, los hispanos de diferentes regiones de Estados Unidos tienen ascendencias muy variables (p. ej., más ascendencia africana en



los hispanos que viven en el sudeste y más ascendencia nativa americana en quienes viven en el sudoeste). En consecuencia, la pertenencia a un grupo no significa que todos los miembros del grupo tengan necesariamente ascendencias genéticas similares.

Aunque está claro que puede emplearse información genética explícita, en lugar de la raza, para realizar inferencias más exactas de la ascendencia, todavía no se sabe si la información sobre la ascendencia permite hacer predicciones útiles sobre el riesgo de una persona de sufrir enfermedades comunes. Las consecuencias del uso de información detallada sobre la ascendencia en el contexto clínico también se desconocen en gran medida. Es posible que la información sobre la ascendencia personal tenga efectos adversos en la percepción del riesgo y la identidad cultural de una persona. De igual modo, este tipo de información podría reforzar estereotipos injustos sobre poblaciones concretas. Es necesario llevar a cabo nuevas investigaciones para examinar los posibles beneficios y riesgos del empleo de la información sobre la ascendencia en la práctica clínica.

La relación entre la ascendencia y los conceptos tradicionales de la raza es compleja. La información genética, y no la raza, es un mejor predictor de la ascendencia.

### Preguntas de estudio

1. Explique cómo puede utilizarse la información genética para potenciar la práctica de la medicina preventiva en comparación con el modelo convencional de servicios médicos. Dé al menos un ejemplo.
2. Muchas veces individuos diferentes con el mismo tipo de cáncer responden de maneras distintas al tratamiento. Dé al menos dos posibles explicaciones de esta observación.
3. Defina raza y ascendencia; explique las diferencias que hay entre los dos conceptos.
4. Considere el modo en que la información genética explícita sobre su ascendencia podría alterar su percepción de su identidad biológica y cultural.
5. Dé un ejemplo de polimorfismo que afecta al metabolismo farmacológico o a la respuesta a un fármaco.
6. Explique algunos de los posibles obstáculos para el uso de la información genética en la práctica de la medicina personalizada.
7. Diferencie entre medicina genética y medicina genómica.
8. Dé ejemplos del modo en que la disponibilidad de los datos genómicos completos de los individuos podría cambiar el ejercicio de la medicina actual.

### Bibliografía recomendada

- Bamshad MJ. Genetic influences on health: Does race matter? *JAMA*. 2006;294:937-46.
- Belle DJ, Singh H. Genetic factors in drug metabolism. *Am Fam Physician*. 2008;77:1553-60.
- Chin L, Gray JW. Translating insights from the cancer genome to clinical practice. *Nature*. 2008;452:553-63.
- Feero GW, Guttmacher AE, Collins FS. The genome gets personal—almost. *JAMA*. 2008;299:1351-2.
- Hunter DJ, Khoury MJ, Drazen JM. Letting the genome out of the bottle—will we get our wish? *N Engl J Med* 2008;358:105-7.
- Khoury MJ, Gwinn M, Yoon PW, et al. The continuum of translation research in genomic medicine: how can we accelerate the appropriate integration of human genome discoveries into health care and disease prevention? *Genet Med* 2007;9:665-74.
- Olson MV Dr. Watson's base pairs. *Nature*. 2008;452:819-20.
- Rothstein MA. Keeping your genes private. *Sci Amer*. 2008;299:64-9.

Swen JJ, Huizinga TW, Gelderblom H, et al. Translating pharmacogenomics: challenges on the road to the clinic. *PLOS Medicine* 2008;4:1317-24.

Wheeler DA, Srinivasan M, Egholm M, et al. The complete genome of an individual by massively parallel DNA sequencing. *Nature* 2008;452:872-6.

Wilke RA, Lin DW, Roden DM, et al. Identifying genetic risk factors for serious adverse drug reactions: current progress and challenges. *Nat Rev Drug Discovery* 2007;6:904-16.

### Recursos en Internet

National Institutes of Health (red de investigación sobre farmacogenética patrocinada) <http://www.nigms.nih.gov/Initiatives/PGRN>

National Cancer Institute (tutorial patrocinado sobre la genómica del cáncer) <http://www.cancer.gov/cancertopics/understandingcancer/cancer-genomics>



## Capítulo 15

# GENÉTICA CLÍNICA Y ASESORAMIENTO GENÉTICO

Recientemente, la genética médica se ha convertido en una verdadera especialidad de la medicina. En la década de 1960 surgieron los ámbitos de la genética bioquímica, la citogenética clínica y la **dismorfología** (el estudio del desarrollo físico anormal). La década de 1970 fue testigo de la aparición de las técnicas necesarias para el diagnóstico prenatal de los trastornos genéticos. Para finales de esa década se propuso ya la posibilidad de crear el American Board of Medical Genetics y en 1981 se realizó el primer examen de certificación. El American Board of Genetic Counseling fue finalmente creado a principios de la década de 1990 y ahora certifica varios tipos de genetistas, incluyendo asesores genéticos (*genetic counsellors*), genetistas médicos y genetistas humanos básicos. En 1991, American Board of Medical Specialties reconoció esta nueva especialidad y en la actualidad la genética médica se ha convertido en una parte integral de la medicina.

Mientras que la genética médica consiste en el estudio de la genética de la enfermedad humana, la **genética clínica** trata de la atención clínica directa de las personas con enfermedades genéticas. El diagnóstico, el asesoramiento y las cuestiones terapéuticas que rodean a la enfermedad genética constituyen el principal centro de atención de la genética clínica.

En el presente capítulo resumimos los principios de la genética clínica y el proceso del asesoramiento genético. Además, ofrecemos una perspectiva general del ámbito de la dismorfología, ya que el crecimiento de esta área ha influido en la aparición de la genética clínica y ha seguido un proceso similar al de ésta.

### PRINCIPIOS Y PRÁCTICA DE LA GENÉTICA CLÍNICA

Como se mencionó en el capítulo 1, los trastornos genéticos como grupo son habituales y representan una causa significativa de morbilidad en los humanos. Normalmente, los trastornos genéticos son complejos, multiorgánicos, con afectación sistémica y la atención de las personas afectadas puede implicar también múltiples especialidades médicas. Así, los trastornos genéticos se encuentran en el diagnóstico diferencial de la mayoría de los síntomas y formas de presentación. Por ejemplo, cuando se evalúa a un lactante con una enfermedad cutánea que cursa con ampollas o vesículas, la capacidad de distinguir entre una de las numerosas formas de epidermolisis bullosa (un trastorno hereditario de los queratinocitos en el cual se forman ampollas cutáneas después de un traumatismo leve) y la enfermedad cutánea estafilocócica debe formar parte del repertorio del clínico.

Debido a la complejidad y el número de las enfermedades genéticas humanas, su diagnóstico y tratamiento pueden pa-

recer abrumadores. Para ayudar a manejar esta información, ofrecemos una perspectiva general de los conceptos más relevantes, incluyendo la importancia de un diagnóstico exacto, la aplicación de los principios de la genética médica al ejercicio de la medicina y el papel del asesoramiento genético en la atención de las personas con enfermedad genética.

### Diagnóstico exacto

Remarcar la elevadísima importancia del principio médico básico de conseguir un diagnóstico exacto no es exagerado. El proceso del asesoramiento genético, uno de los principales servicios de la genética médica, empieza con un diagnóstico correcto. Todos los debates sobre la evolución espontánea, el pronóstico, el tratamiento, la determinación del riesgo, las opciones de diagnóstico prenatal y la derivación a grupos de asesoramiento genético (también denominados *grupos de apoyo genético*) dependen del diagnóstico exacto de la enfermedad del paciente. Por ejemplo, el asesoramiento genético de una familia que tiene un hijo con retraso mental normalmente aborda el riesgo de que los futuros hijos padezcan la enfermedad. Una respuesta exacta requiere que el clínico identifique un trastorno de etiología conocida. Si se realiza un diagnóstico concreto (p. ej., síndrome del cromosoma X frágil), empieza el resto del proceso de asesoramiento genético: es posible compartir la información actual e iniciar el tratamiento (comentario clínico 15-1).

En la genética clínica, como en toda la medicina, el primer paso más importante de la atención del paciente es conseguir un diagnóstico exacto.

El proceso de diagnosticar un trastorno genético consiste en una compleja secuencia de sucesos. Depende de la toma de decisiones diagnósticas, del reconocimiento de los signos fenotípicos importantes, de la aplicación de los principios de la dismorfología y la genética médica y del diagnóstico analítico. En las enfermedades en las que los criterios diagnósticos están bien establecidos, el médico dispone de guías para realizar el diagnóstico. Un ejemplo de estos criterios son los recomendados por los National Institutes of Health Consensus Development Conference para el diagnóstico de la neurofibromatosis de tipo 1 (NF1; v. cap. 4). En los trastornos definidos por un marcador analítico concreto, como un cariotipo o un análisis bioquímico anormal, en general el procedimiento diagnóstico es directo. En cambio, en muchas enfermedades genéticas no hay criterios



## COMENTARIO CLÍNICO 15-1

## Razones para diagnosticar un síndrome

La larga lista de síndromes asociados a malformaciones congénitas es abrumadora para el clínico. En el *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformations* se enumeran más de 400 trastornos y hay más de 1.000 accesibles a través de las bases de datos informáticas del POSSUM o London Dysmorphology (v. los recursos en Internet al final de este capítulo). Esta cifra transmite la sensación de que el diagnóstico de un síndrome malformativo entra en el ámbito de las trivialidades académicas. Sin embargo, no es el caso.

Consideremos, por ejemplo, al niño que es grande para su edad gestacional y presenta varias anomalías físicas: onfalocele (protrusión intestinal en el ombligo), lengua grande, hemangioma facial, masa en el costado y longitud asimétrica de las extremidades. Su familia hace preguntas como: «¿Qué es lo que tiene?», «¿Cómo va a evolucionar?», «¿Tendrá un aspecto diferente?», «¿Tendrá retraso mental?», «¿Qué probabilidades hay de que su trastorno vuelva a aparecer en otro niño?».

Al reunir estos rasgos y diagnosticar por reconocimiento del patrón el síndrome de Beckwith-Wiedemann, el clínico puede responder todas las preguntas de los padres con bastante precisión. La mayoría de los casos de síndrome de Beckwith-Wiedemann se dan de manera esporádica, pero la mayoría son heredados. Además, los genes que causan la enfermedad muestran efectos de la impronta genómica (v. cap. 5). Sin embargo, si no hay antecedentes familiares, el riesgo de recurrencia en hermanos es inferior al 5%. En caso de antecedentes familiares, el riesgo de recurrencia es mayor y un análisis de ligamiento o de la mutación puede ofrecer una estimación más precisa del riesgo. En los futuros embarazos, un diagnóstico prenatal mediante ecografía puede detectar onfalocele en el segundo trimestre y tamaño grande para la edad gestacional, líquido amniótico excesivo (polihidramnios) y lengua grande. Si se cree que un feto tiene el síndrome de Beckwith-Wiedemann, se modificará el plan de parto y el bebé deberá nacer en un centro de atención terciaria.

Normalmente, los niños con el síndrome de Beckwith-Wiedemann no tienen retraso mental. Aunque la lengua grande puede causar problemas ortodóncos, dificultades con el habla y, en ocasiones, problemas de las vías respiratorias altas, en general estos trastornos mejoran a medida que el niño se hace mayor. La apariencia facial no resulta demasiado anormal en etapas avanzadas de la infancia.

Debe considerarse un análisis cromosómico, aunque la mayoría de los pacientes con Beckwith-Wiedemann no presentan la duplicación del cromosoma 11 que se ha observado en un pequeño número de casos. Por lo demás, lo más destacable del plan de atención médica es una ecografía abdominal regular para buscar cánceres intraabdominales, especialmente



Niño con el síndrome de Beckwith-Wiedemann. Obsérvense los ojos prominentes y la lengua grande y protruyente.

tumor de Wilms y hepatoblastoma. Los niños con el síndrome de Beckwith-Wiedemann tienen un riesgo de entre el 5 y el 10% de desarrollar estos tumores, y ambos tipos son tratables si se detectan pronto.

En este ejemplo era importante diagnosticar el síndrome de Beckwith-Wiedemann. El diagnóstico correcto permitió ofrecer información en el asesoramiento genético, predecir la evolución espontánea (tranquilizando a los padres), organizar las pruebas analíticas adecuadas, realizar un plan de control de la salud y derivar a los padres a un grupo de asesoramiento lego. El diagnóstico fue útil para los padres, el médico de familia y el niño.

establecidos, la definición y delineación del trastorno no están bien delimitadas y el diagnóstico puede ser complicado.

Los síndromes dismórficos requieren conocimientos y pericia en el reconocimiento de las malformaciones leves, las anomalías menores y las variaciones fenotípicas. El diagnóstico de otras enfermedades genéticas, incluyendo los síndromes cancerosos y las anomalías congénitas del metabolismo, requieren conocimientos especializados de diversas disciplinas. Por ejemplo, el diagnóstico de cualquiera de las formas de retinitis pigmentosa (v. cap. 8) exige la participación de un oftalmólogo familiarizado con este grupo de trastornos degenerativos retinianos. El proceso diagnóstico se complica aún más por la expresión variable, la penetrancia incompleta

y la heterogeneidad de muchas enfermedades genéticas. Estos conceptos se comentan en el capítulo 4.

### Aplicación de los principios de la genética médica

La elaboración de una aproximación genética a la enfermedad humana en el contexto clínico requiere la aplicación de todos los principios básicos de la genética médica descritos en este libro. Por ejemplo, para realizar o descartar el diagnóstico de la NF1 son necesarios conocimientos de la variabilidad clínica y la edad de inicio de ciertas manifestaciones del trastorno (comentario clínico 15-2). También es importante el reconocimiento de las diferentes formas de neurofibromatosis (p. ej., heterogeneidad).





## COMENTARIO CLÍNICO 15-2

**Los antecedentes familiares negativos**

Uno de los debates en los países de visita a la planta es la observación de que los antecedentes familiares de una persona son negativos o no contribuyentes. Con frecuencia, se considera que esto descarta un trastorno genético. No obstante, la mayoría de las personas que sufren una enfermedad genética no tienen antecedentes familiares positivos. Una revisión rápida de los mecanismos de la herencia de enfermedades mendelianas, cromosómicas y multifactoriales revela que es habitual que no haya otras personas afectadas en la familia y que esto no descarta en modo alguna la presencia de una enfermedad genética. Por ejemplo, el riesgo de recurrencia en hermanos es del 25% en las enfermedades con herencia autosómica recesiva. Así, un número significativo de familias con múltiples hijos sólo tienen uno de ellos afectado y carecen de antecedentes familiares. Incluso algunos trastornos autosómicos dominantes demostrados tienen a menudo antecedentes familiares negativos debido a la elevada proporción de mutaciones nuevas (ejemplos de ello son el síndrome de Marfan, la neurofibromatosis de tipo 1 [NF1] y la acondroplasia, cuyos porcentajes de casos causados por mutaciones nuevas son del 30, el 50 y el 80%, respectivamente). En general, los síndromes cromosómicos tienen un riesgo de recurrencia bajo. Cuando un progenitor es portador de un reordenamiento cromosómico, el riesgo de recurrencia en los hijos suele ser inferior al 15%. Normalmente, los riesgos de recurrencia de las enfermedades multifactoriales para los hermanos son del 5% o inferiores.

**CASO**

Una familia acude con un niño de 6 años de edad que presenta 10 manchas café con leche de más de 0,5 cm de diámetro y un glioma óptico. La familia tiene preguntas sobre el diagnóstico y el riesgo de recurrencia en los futuros embarazos. En el primer contacto telefónico se descubre que no hay antecedentes de ningún familiar con signos similares.

Esto tiene varias explicaciones posibles. Su estudio pone de relieve las implicaciones de unos antecedentes familiares negativos:

- **Mutación nueva del gen NF1.** Debido al porcentaje relativamente alto de mutaciones nuevas para este trastorno, es la explicación más posible.
- **Expresión variable.** También es posible que uno de los progenitores sea portador del gen pero que muestre una expresión leve del fenotipo. En ocasiones, un progenitor presenta múltiples manchas café con leche y algunos neurofibromas, pero nunca se le ha diagnosticado NF1. Así, es importante evaluar a los progenitores para detectar una expresión leve de la NF1.
- **Penetrancia incompleta.** Es una posibilidad; sin embargo, es improbable para la NF1, cuya penetrancia está cerca del 100%. Si una familia tiene dos hijos con NF1 y ninguno de los progenitores tiene el gen, la explicación más posible sería un mosaicismo de línea germinal.
- **Diagnóstico incorrecto.** Una de las suposiciones y principios básicos de la genética médica es un diagnóstico exacto. Este paciente cumple

los criterios establecidos para la NF1 de los National Institutes of Health (v. cap. 4). No obstante, si sólo presentara manchas café con leche, el diagnóstico sería un problema. Habría que conocer el diagnóstico diferencial de múltiples manchas café con leche.

- **Falsa paternidad.** Aunque es relativamente improbable, se trata de una posibilidad que debe tenerse en cuenta.

Empezamos con un individuo que sufría un trastorno autosómico dominante clásico sin antecedentes familiares. Esto puede explicarse de varias maneras. La afirmación de que hay «antecedentes familiares negativos» no debe considerarse una evidencia concluyente contra la presencia de un trastorno hereditario.



Niño de 6 años con múltiples manchas café con leche.

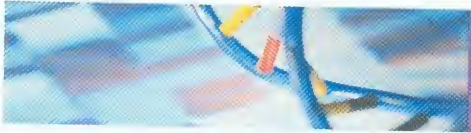
(De Burger P, Scheithauer B, Vogel FS. *Surgical Pathology of the Nervous System and its Coverings*. 4.<sup>a</sup> ed. Filadelfia: Churchill Livingstone; 2002.)

El conocimiento de los otros principios formales de la genética médica es también necesario para atender a las personas con trastornos genéticos. La acumulación de datos de antecedentes familiares y la interpretación de la información genealógica son importantes a la hora de responder a las preguntas de la familia sobre el riesgo de recurrencia. En cualquier explicación del riesgo de recurrencia es necesario comprender los diversos modos de herencia. Es frecuente comentar los conceptos de mutación nueva y pleiotropía cuando se revisa la causa y la patogenia de una enfermedad con una familia. Incluso conocer la meiosis es un requisito para hablar de etiología con la familia con un recién nacido con síndrome de Down (comentario clínico 15-3).

**Asesoramiento genético: definición y principios**

El asesoramiento genético representa uno de los focos de atención principales de la genética médica. A primera vista, el uso del término «asesoramiento» implica que este servicio pertenece al ámbito de la salud mental, el trabajo social o la psicoterapia. En realidad, el asesoramiento genético se centra en el modelo médico convencional porque depende de manera significativa de un diagnóstico exacto y del conocimiento de la genética médica. Como tradición, el asesoramiento genético surgió del ámbito de la genética humana y no de la ciencia conductual, a diferencia de otras disciplinas de asesoramiento.





## COMENTARIO CLÍNICO 15-3

**Hablar con los padres de un recién nacido con síndrome de Down**

El nacimiento de un niño con síndrome de Down presenta numerosos problemas. Normalmente, el niño no tiene una enfermedad aguda y los padres no son conscientes del diagnóstico antes del nacimiento. Así, el médico debe abordar a los padres, a menudo desconocidos, con noticias inesperadas y a veces decepcionantes. La familia puede experimentar una serie de emociones que en cierto sentido son similares a las que se producen después de una pérdida: ira, negación, tristeza y después, habitualmente, reorganización y adaptación. Las familias se enfrentan a estas situaciones con marcos muy distintos: actitudes diferentes ante la crisis, distintas circunstancias demográficas y socioeconómicas, e incluso una gran variedad en el significado cultural de la discapacidad o anomalía. Todas estas variables, junto al hecho de que muchas veces los médicos no están formados para transmitir malas noticias, pueden hacer de ésta una situación complicada. Los padres recuerdan con detalle la manera en que reciben la noticia. El médico tiene la oportunidad y el reto de ayudar a la familia mediante este acto.

De los estudios que han investigado las recomendaciones de los padres que han pasado por esta situación se han extraído varias sugerencias prácticas.

- *Prepárese.* Organice el escenario de la entrevista y piense en cómo iniciará la conversación.
- *Hable con los dos progenitores a la vez siempre que sea posible.* A veces no es factible, pero si es posible, es fundamental.
- *Comunique el diagnóstico lo antes posible.* Todos los estudios de entrevistas paternas revelan que prefieren conocer pronto el diagnóstico.
- *Escoja un lugar privado y tranquilo en el que puedan sentarse tanto los padres como los profesionales.* Evite estar en pie con los padres sentados. Asegúrese siempre de presentarse. Estructure la entrevista desde el principio.
- *Humanice la situación en la medida de lo posible.* Apréndase el nombre del bebé si ya se ha decidido y conozca siempre su sexo. Hable del niño por su nombre o como hijo o hija y sea consciente del lenguaje que

utiliza. Las frases como «retraso mental» tienen un gran impacto. Los términos como «mongolismo» no son adecuados porque son estigmatizantes, peyorativos e incorrectos.

- *Desarrolle una sensación de positivismo realista.* Es importante describir las limitaciones del desarrollo de un paciente con síndrome de Down, pero también es importante tener una actitud optimista y positiva. Esta sugerencia proviene de las organizaciones de padres y familiares que recogen la experiencia de las tres últimas décadas.
- *Responda las preguntas de los padres, pero evite una sobrecarga técnica.* Es importante ser exactos y estar al día sobre los aspectos biológicos y médicos del trastorno que se está describiendo. Cuando se ignora una respuesta, mencione que es posible revisar el tema o derivarlo a un asesor.
- *Escuche activamente.* Asuma que casi todos los sentimientos son naturales y que los padres estarán luchando con la culpa y la vergüenza. Valide todos los sentimientos que surjan. La mayoría de los padres pueden superar el reto con bastante eficacia y no necesitan una interconsulta psiquiátrica.
- *Derive la familia a los recursos adecuados lo antes posible.* Esto incluiría grupos de asesoramiento paterno o incluso padres individuales que tienen un hijo con síndrome de Down. Comparta material escrito disponible o páginas web, pero compruebe que es exacto y actual.

Sobre todo, sea consciente de la difícil situación de las familias y realice un esfuerzo por pasar tiempo con ellas. Aunque es difícil presentar por escrito cómo desarrollar atributos como la amabilidad y la empatía, es importante que los médicos en formación aprendan de sus mentores y utilicen su estilo comunicativo individual como punto fuerte. Sin duda, las recomendaciones que se dan aquí no se aplican únicamente al asesoramiento genético, sino también a cualquier situación en que se da una información difícil a pacientes o sus familias.

En 1975, la American Society of Human Genetics adoptó una definición de asesoramiento genético. Recientemente se han propuesto nuevas formulaciones para modernizar y simplificar esta definición, pero la formulación original ha superado la prueba del tiempo:

«El asesoramiento genético es un proceso comunicativo que trata de los problemas humanos asociados a la aparición o el riesgo de aparición de un trastorno genético en una familia. Este proceso consiste en un intento por parte de una o varias personas con una formación adecuada por ayudar al individuo o la familia a: a) comprender los hechos médicos, incluyendo el diagnóstico, la evolución probable de la enfermedad y el tratamiento disponible; b) comprender el papel de la herencia en la aparición del trastorno y el riesgo de recurrencia en familiares concretos; c) comprender las alternativas para abordar el riesgo de recurrencia; d) escoger un curso de acción que consideren apropiado a la vista del riesgo, los objetivos de la familia y sus normas éticas y religiosas, y actuar de acuerdo con esa decisión, y e) realizar la mejor adaptación posible al trastorno de un miembro de la familia afectado o al riesgo de recurrencia de ese trastorno.»

Esta definición ilustra las complejas tareas a las que se enfrenta el médico. La primera consiste en determinar el diagnóstico y describir la evolución espontánea y el tratamiento del mismo. A este respecto, la atención médica de un paciente con una enfermedad genética no difiere de la de un paciente con cualquier otro tipo de enfermedad.

Para afrontar la segunda tarea hay que conocer los principios básicos de la genética médica, especialmente los principios de la genética humana y la determinación del riesgo. En los trastornos cromosómicos y multifactoriales se emplean cifras empíricas para estimar el riesgo de recurrencia. Para predecir el riesgo de recurrencia se utilizan los patrones de herencia de los trastornos mendelianos. No obstante, muchas veces las cuestiones clínicas se complican por la penetrancia incompleta, la expresión variable, una edad de inicio tardía y la heterogeneidad alélica y de locus. En algunos casos, la incorporación de información adicional mediante el método de probabilidad de Bayes puede alterar las estimaciones de manera significativa (cuadro 15-1).

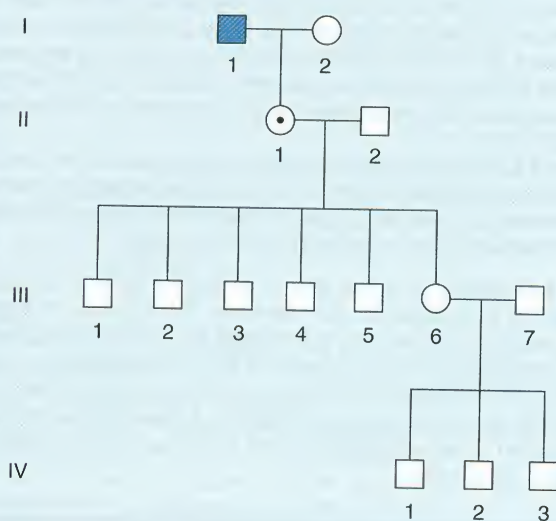
El tercer y el cuarto objetivo del proceso de asesoramiento genético subyacen a las principales diferencias entre el modelo genético y el de la biomedicina tradicional. Estas tareas consisten en describir las opciones reproductivas y facilitar la toma de decisiones. La cuarta parte de la definición lleva implícita la noción del respeto de la autonomía del paciente y de sus percepciones del riesgo y del trastorno en sí. Este método se ha denominado **no dirigido**: el asesor deja todas las decisiones sobre la reproducción futura a la familia. Esto difiere un tanto de la aproximación médica más tradicional, en la cual a menudo se realizan *recomendaciones* sobre el tratamiento o la intervención de una manera más dirigida. Se trata de una cuestión importante, porque a veces el asesoramiento no



CUADRO 15-1

## Riesgos de recurrencia y teorema de Bayes

La estimación de los riesgos de recurrencia se trató extensamente en los capítulos 4 y 5. Un ejemplo típico de estimación del riesgo de recurrencia es el caso de un hombre con hemofilia A, un trastorno recesivo ligado al cromosoma X, que tiene una hija (el individuo II-1 en el diagrama siguiente). Dado que el varón únicamente puede transmitir el cromosoma X que tiene la mutación de la hemofilia A a su hija, ella debe ser portadora de la enfermedad. La hija de la portadora, el individuo III-6, tiene el 50% de probabilidades de recibir el cromosoma X con la mutación y ser portadora a su vez. A pesar de que la hija, de la generación III, tiene cinco hermanos normales, su riesgo sigue siendo del 50%, porque sabemos que la madre, de la generación II, es portadora.



Supongamos ahora que la mujer de la generación III tiene tres hijos varones (generación IV), ninguno de los cuales sufre hemofilia A. Intuitivamente, podríamos empezar a sospechar que no es portadora, después de todo. ¿Cómo incorporamos esta nueva información a nuestra estimación del riesgo de recurrencia?

El teorema de Bayes es un principio estadístico que nos permite utilizar este tipo de información (la aplicación del teorema de Bayes suele denominarse análisis bayesiano o inferencia bayesiana). En la tabla de abajo se resumen los pasos básicos del análisis bayesiano. Empezamos con la probabilidad previa de que la mujer de la generación III sea portadora. Tal como indica su nombre, la probabilidad previa se refiere a la probabilidad de que sea portadora antes de que tengamos en cuenta el hecho de que ha tenido tres hijos varones normales. Dado que sabemos que la madre es portadora, la probabilidad previa de esta mujer debe ser  $1/2$ . Entonces, la probabilidad previa de que no sea portadora es  $1 - 1/2$ , o  $1/2$ .

	Es portadora	No es portadora
Probabilidad previa	$1/2$	$1/2$
Probabilidad condicional	$1/8$	1
Probabilidad conjunta	$1/16$	$1/2$
Probabilidad posterior	$1/9$	$8/9$

A continuación tenemos en cuenta los tres hijos normales de la mujer calculando la probabilidad de que los tres sean normales si ella es portadora. Dado que esta probabilidad está condicionada por su estado de portadora, se denomina probabilidad condicional. Si

es portadora, la probabilidad condicional de que sus tres hijos sean normales sería  $(1/2)^3$ , o  $1/8$ . También calculamos la probabilidad de todos sus hijos sean normales si ella no es portadora. Evidentemente, esta probabilidad condicional está muy cerca de 1.

Ahora queremos hallar la probabilidad de que la mujer sea portadora y de que sea portadora con tres hijos normales. Para obtener la probabilidad de la aparición conjunta de estos dos elementos, multiplicamos la probabilidad previa por la probabilidad condicional para hallar la probabilidad conjunta (esto es, la probabilidad de que ambos sucesos se produzcan juntos, un concepto descrito en el cap. 4). La probabilidad conjunta de que sea portadora es entonces  $1/2 \times 1/8 = 1/16$ . De igual modo, la probabilidad conjunta de que no sea portadora es  $1/2 \times 1 = 1/2$ . Estas probabilidades conjuntas indican que la mujer tiene ocho veces más probabilidades de ser portadora que de no ser portadora.

El último paso es estandarizar las probabilidades conjuntas para que las dos probabilidades en consideración (esto es, ser portadora y no ser portadora) sumen 1. Para hacerlo, simplemente dividimos la probabilidad conjunta de que la mujer sea portadora ( $1/16$ ) por la suma de las dos probabilidades conjuntas ( $1/16 + 1/2$ ). Esto indica una probabilidad posterior de  $1/9$  de que sea portadora y de  $8/9$  de que no sea portadora. Obsérvese que este proceso de estandarización nos permite ofrecer una estimación del riesgo ( $1/9$ , o 11%), a la vez que preserva la probabilidad del estado de no portadora y el estado de portadora que indican las probabilidades conjuntas.

Después de utilizar el análisis bayesiano, advertimos que nuestra intuición se ha confirmado: el hecho de que la mujer en cuestión tuviera tres hijos normales redujo sustancialmente su riesgo de ser portadora, de una estimación inicial del 50% a una probabilidad final de tan sólo el 11%.

Otra aplicación frecuente del análisis bayesiano se ilustra en la parte A del diagrama que sigue. El varón de la generación II está afectado por la distrofia muscular de Duchenne (DMD), una enfermedad mortal recesiva ligada al cromosoma X (v. cap. 5). O bien su madre no afectada es portadora de la mutación, o bien recibió una mutación nueva del cromosoma X transmitida por su madre. Es importante determinar si la madre es portadora o no, porque este hecho influirá en los riesgos de recurrencia de la DMD en los hijos posteriores. Si la madre sólo tiene un hijo afectado, la probabilidad de que sea portadora puede evaluarse directamente, porque una tercera parte de todos los casos de trastornos mortales recesivos ligados al cromosoma X se deben a mutaciones nuevas. (Para comprender esto, consideremos el hecho de que, dado que las mujeres tienen dos cromosomas X y los varones sólo uno,  $2/3$  de todas las mutaciones causantes de enfermedad ligadas al cromosoma X de una población deben estar presentes en mujeres. En el caso de una enfermedad mortal recesiva ligada al cromosoma X, todos los cromosomas X masculinos son eliminados de la población en cada generación. Sin embargo, la frecuencia de la mutación sigue siendo la misma generación tras generación. Esto se debe a que aparecen nuevas mutaciones causantes de enfermedad a la misma velocidad que se pierden cromosomas X que contienen la mutación. Dado que una tercera parte de los cromosomas X que contienen la mutación se pierden cada generación, se sigue que una tercera parte de las mutaciones de la población deben ser consecuencia de una mutación nueva.) Si la probabilidad de que el hijo afectado recibiera una mutación es  $1/3$ , la probabilidad de que la madre sea portadora —la probabilidad alternativa— debe ser  $1 - 1/3$ , o  $2/3$ .

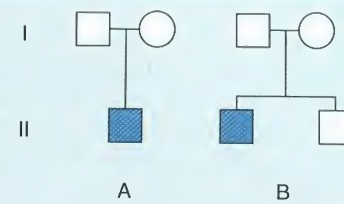
En la tabla de abajo utilizamos el análisis bayesiano para evaluar la probabilidad de que la madre sea portadora. Como en el ejemplo anterior, deducimos una probabilidad previa de que sea portadora, suponiendo que no sabemos que ha tenido un hijo afectado. Esta probabilidad viene dada por  $4\mu$ , donde  $\mu$  es la tasa de mutación



para el locus de DMD (esto es, la probabilidad, por generación, de que aparezca una mutación causante de enfermedad en este locus en un individuo). La deducción de la probabilidad,  $4\mu$ , está más allá del alcance de este texto, pero puede hallarse en otro lugar (Hodge, 1998). Puesto que la probabilidad previa de que la madre sea portadora es  $4\mu$ , la probabilidad previa de que no sea portadora es  $1 - 4\mu$ , lo cual equivale aproximadamente a 1 porque  $\mu$  es muy pequeña. La probabilidad condicional de que la mujer transmita la mutación, suponiendo que sea portadora, es  $1/2$  (existe también una probabilidad muy pequeña de que transmita el alelo normal, que luego sufre una mutación, pero podemos ignorarla). La probabilidad condicional de que transmita una mutación, suponiendo que no sea portadora (esto es, la probabilidad de que se produzca una nueva mutación en el gameto que ella transmite) es  $\mu$ . A continuación multiplicamos la probabilidad previa de que sea portadora,  $4\mu$ , por la probabilidad condicional correspondiente,  $1/2$ , para obtener una probabilidad conjunta de  $2\mu$ . El mismo procedimiento indica una probabilidad conjunta de  $\mu$  de que no sea portadora. Por último, estandarizamos las probabilidades conjuntas para obtener las probabilidades posteriores. La probabilidad posterior de que sea portadora es  $2\mu \div (2\mu + \mu) = 2/3$ , y la probabilidad posterior de que no sea portadora es  $\mu \div (2\mu + \mu) = 1/3$ . Como se esperaba, estas probabilidades corresponden a las que obtuvimos mediante la simple observación directa.

	Es portadora	No es portadora
Probabilidad previa	$4\mu$	$1 - 4\mu \approx 1$
Probabilidad condicional	$1/2$	$\mu$
Probabilidad conjunta	$2\mu$	$\mu$
Probabilidad posterior	$2/3$	$1/3$

No obstante, supongamos que la mujer ha tenido un hijo afectado y un hijo no afectado (v. en la fig. de abajo). Esto nos da información adicional e, intuitivamente, aumenta la probabilidad de que no sea portadora (esto es, de que el hijo afectado sea consecuencia de una mutación nueva). En la tabla de abajo incorporamos esta información nueva. Las probabilidades previas siguen siendo las mismas que antes (esto es, suponemos que no conocemos a ninguno de sus hijos). Pero la probabilidad condicional de transmisión, suponiendo que es portadora, varía para tener en cuenta el hecho de que ahora tiene dos hijos:  $1/2 \times 1/2 = 1/4$  (esto es, la probabilidad de que no transmitiera la mutación a un hijo por la probabilidad de que transmitiera la mutación al otro hijo). La probabilidad condicional de que transmitiera una nueva mutación al hijo afectado es  $\mu$ , y la probabilidad de que no transmitiera una mutación al hijo no afectado es  $1 - \mu$ . Así, la probabilidad de ambos sucesos, suponiendo que no es portadora, es  $\mu \times (1 - \mu) \approx \mu$ . Las probabilidades conjuntas y posteriores se obtienen como antes, y observamos que la probabilidad de que la mujer sea portadora se reduce ahora de  $2/3$  a  $1/2$ . De nuevo, esto confirma (y cuantifica) nuestras expectativas.



	Es portadora	No es portadora
Probabilidad previa	$4\mu$	$1 - 4\mu \approx 1$
Probabilidad condicional	$1/4$	$\mu \times (1 - \mu) \approx \mu$
Probabilidad conjunta	$\mu$	$\mu$
Probabilidad posterior	$1/2$	$1/2$

Antes que pudiera diagnosticarse la enfermedad mediante marcadores ligados o detección de mutaciones, con frecuencia el análisis bayesiano era la única manera de obtener una estimación del riesgo en situaciones como ésta. Ahora, evidentemente, se intentaría identificar directamente la mutación del factor VIII o DMD que causa la hemofilia A o la DMD en estas familias o, si esto falla, se emplearían marcadores ligados. Se trata de un método mucho más directo y exacto de determinar el estado de portador. Sin embargo, como se dijo en el capítulo 13, no siempre es posible identificar la mutación responsable, especialmente cuando un gran número de mutaciones pueden causar el trastorno (como es el caso de la hemofilia A, la DMD o la fibrosis quística). En estos casos puede emplearse la inferencia bayesiana para incorporar la sensibilidad diagnóstica de la prueba genética (p. ej., si un análisis estándar de las mutaciones del gen *CFTR* revela el 85% de las mutaciones [v. cap. 13], hay un 15% de probabilidades de que la persona en cuestión tenga la mutación aunque la prueba no la haya descubierto). Además, el análisis de ligamiento no siempre es informativo. Así, en ocasiones el análisis bayesiano sigue siendo un instrumento útil para refinar las estimaciones del riesgo.

La información adicional que se incorpora al análisis bayesiano no se limita a la evaluación del estado de salud de los familiares, como se vio en estos ejemplos. Otro tipo de información es un análisis bioquímico, como el grado de actividad del factor VIII, que pueda ayudar a deducir el estado de portador. Dado que normalmente en estas pruebas hay superposición entre los portadores y los homocigotos normales, el análisis no puede determinar el estado de portador con certeza, pero ofrece una estimación de la probabilidad para su incorporación al análisis bayesiano. En las enfermedades con una edad de inicio tardía, como la poliquistosis renal adulta, es posible utilizar la probabilidad de estar afectado a una edad determinada en un análisis bayesiano. Aquí se tiene en cuenta que la probabilidad de tener el gen de la enfermedad es cada vez menor si la persona en riesgo sigue sin manifestar la enfermedad más allá de una edad determinada.

dirigido entra en conflicto con la perspectiva más amplia de la medicina preventiva, que podría proponer que el objetivo principal del asesoramiento debe ser la reducción de la incidencia de las enfermedades genéticas.

Históricamente, el principio del asesoramiento no dirigido surgió en el ámbito del asesoramiento reproductivo y en el contexto de las decisiones concernientes al diagnóstico prenatal. Si el objetivo principal es la prevención o la reducción de la enfermedad, lógicamente el método será más directivo. Sin embargo, el objetivo principal del asesoramiento genético es ayudar a una familia concreta a comprender y afrontar la

enfermedad genética, no reducir la incidencia de la enfermedad genética.

Aunque la mayoría de los genetistas suscriben los principios de autonomía y de asesoramiento no dirigido, puede ser complicado para el clínico no ser directivo en absoluto, simplemente por las limitaciones que supone una sesión de tiempo restringido. Por ejemplo, la explicación del manejo nutricional de un lactante con una enfermedad detectada mediante cribado neonatal (v. cap. 13) requeriría un método más directivo que la descripción de los riesgos de enfermedad en los embarazos futuros. El asesoramiento no dirigido puede ser complicado cuando



las consecuencias de la enfermedad son graves, como en el asesoramiento sobre un cáncer de alto riesgo (v. descripción de la nueva definición propuesta que se da más adelante). Asimismo, la información puede presentarse de manera bastante distinta en contextos diferentes. La información sobre el síndrome de Down, por ejemplo, puede comunicarse de forma diferente en función de si el diagnóstico se realizó antes o después del nacimiento de un niño afectado (v. comentario clínico 15-3).

En 2006, los líderes del ámbito del asesoramiento genético y la National Society of Genetic Counselors consensuaron una definición moderna del asesoramiento genético:

«El asesoramiento genético es el proceso de ayudar a las personas a comprender las implicaciones médicas, psicológicas y familiares de las contribuciones genéticas de la enfermedad y a adaptarse a ellas. El proceso integra lo siguiente: a) la interpretación de los antecedentes familiares y personales para evaluar las posibilidades de aparición o recurrencia de la enfermedad; b) la educación sobre herencia, pruebas, tratamiento, prevención, recursos e investigación, y c) asesoramiento para potenciar las decisiones informadas y la adaptación al riesgo de la enfermedad.»

**La mayoría de los genetistas suscriben el principio del asesoramiento no dirigido en el asesoramiento reproductivo: se presenta la información sobre los riesgos, la evolución espontánea, el tratamiento y el resultado de manera equilibrada y neutral, y las decisiones acerca de la reproducción se dejan a la familia.**

La facilitación del debate sobre la toma de decisiones reproductivas constituye un aspecto central de la tarea del asesoramiento genético. En la decisión de una familia sobre los futuros embarazos en caso de riesgo elevado intervienen varios factores. Los evidentes son la magnitud de la cifra del riesgo y la carga o impacto de la enfermedad. No obstante, éstas no son las únicas cuestiones significativas. La percepción del impacto de la enfermedad que tiene la familia concreta probablemente es más importante para la toma de decisiones que la percepción profesional de la carga. El significado de los hijos para la familia individual, en función de sus preferencias culturales, religiosas o personales, tiene un peso importante en el proceso de toma de decisiones reproductivas. Además, a menudo las familias se plantean el escenario de afrontar la recurrencia de la enfermedad en otro hijo. Con frecuencia la identificación de estas cuestiones para una familia estimula sus propios debates. Algunas familias perciben el riesgo de recurrencia de manera más cualitativa que cuantitativa: se consideran «en riesgo» o no, y la estimación real del riesgo es algo secundario. El hecho de que haya tanta variación en la importancia que las personas conceden a cada uno de estos factores (percepción del riesgo, percepción del impacto, significado de los hijos y posibilidad de recurrencia) pone de relieve el hecho de que el profesional debe facilitar y no tomar las decisiones.

La tarea final del asesoramiento genético es ayudar a la familia a afrontar la presencia del trastorno, el riesgo de recurrencia o ambas cosas. Esta tarea es similar al apoyo del médico a una

#### CUADRO 15-2

#### Nacimiento de un hijo con trisomía 18

Nuestra hija Julieta nació una hermosa tarde de verano de 1984. Al final del embarazo, una ecografía había revelado corazón hipertrofiado, riñón izquierdo dilatado y posible malformación del cerebelo. Durante el período de dilatación, la frecuencia cardíaca de nuestra hija se redujo de manera significativa y nos ofrecieron la opción de una cesárea urgente. Sin dudar, optamos por la cesárea. Colocaron una tela para que no pudiera ver y sólo supe que el bebé había nacido cuando el pediatra salió corriendo de la sala con algo en los brazos. Mi marido lo siguió rápidamente y yo esperé durante lo que me pareció una eternidad.

Julieta pesó 2 kg y midió 45 cm. Yo me había graduado en Enfermería justo antes de quedarme embarazada de Julieta y había trabajado en una UCI pediátrica. Tenía la experiencia suficiente para captar algunos de sus problemas evidentes, pero muchos se me escaparon. Era demasiado delgada y su parrilla costal parecía demasiado corta y prominente. Pero en comparación con las imágenes mentales que me había creado durante la ecografía, me sentí aliviada al ver lo guapa que era. El rasgo más sorprendente eran sus increíbles ojos azules, que estaban abiertos como platos y muy atentos. Tenía la nariz y la boca bien formadas y muy menudas. Mientras mi marido y yo la contemplábamos admirados, un neonatólogo entró en la sala. Señaló varias características, de las cuales sólo recuerdo con claridad el puño cerrado con el dedo índice sobre el dedo medio. Concluyó que probablemente tenía trisomía 18. De las cosas horribles que dijo, lo único que recordaba era que sería un vegetal y que muy probablemente muriera en los días siguientes. Entonces se fue y nosotros nos quedamos allí, anonadados. En este estado de dolor y confusión, intenté comprender cómo aquel puño cerrado podía provocar la muerte, y cómo aquellos ojos brillantes y atentos podían pertenecer a un vegetal.

En los días que siguieron, a menudo le abría el puño y ponía los dedos rectos, con la esperanza de que los análisis de sangre no con-

firgaran las sospechas del médico. Nuestro vínculo con Julieta había sido instantáneo y nuestro gran deseo era poder llevarla a casa antes de que muriera. Cuando empezó a tolerar el alimento y le retiraron el oxígeno, nuestras súplicas para llevarla a casa fueron atendidas.

Nos fuimos sin seguimiento ni plan asistencial. Cada vez que se dormía, rezábamos para que volviera a despertarse y pudiéramos alimentarla otra vez. A los tres meses, empezó a sonreírnos y nuestras esperanzas se fortalecieron. Hemos sido afortunados por ver cómo superaba las tristes estadísticas y hemos aprendido que no hay ninguna explicación clara de por qué algunos niños con este trastorno viven más tiempo que otros. El corazón de Julieta estaba hipertrofiado por una anomalía similar a la tetralogía de Fallot. La escoliosis leve del nacimiento ha progresado a una curva lumbar de 100 grados y una curva torácica de 90 grados. A pesar de sus numerosos problemas físicos, a su ritmo más lento, Julieta ha continuado aprendiendo y desarrollando habilidades nuevas. Su personalidad es deliciosa y muchas veces la gente se sorprende al ver lo receptiva e interactiva que es.

Muchas veces nos han preguntado si nos daba miedo tener más hijos. Quizá estábamos locos, pero creíamos que sería estúpido tener otro hijo como Julieta. Hemos tenido otras cuatro hijas. Para sorpresa de todos, nuestra quinta hija, Camille, nació con el síndrome de Down. Con Julieta, el proceso de duelo se había disimulado por la gratitud que sentíamos por el hecho de que estuviera viva. Con Camille experimentamos un proceso de duelo más típico.

El día que nació Julieta, se nos acercó un pediatra, nos rodeó con sus brazos y nos dijo que pensaba que era guapa y que la quisiéramos durante todo el tiempo que viviera con nosotros. La convirtió en un ser humano con una vida muy valiosa. En los 13 años que siguieron, Julieta ha visto muchos médicos. La mayoría de ellos, aunque no pudieron curar sus problemas, nos dieron lo más importante que necesitábamos: saber que la vida de nuestra hija era muy valiosa y que, si pudieran, harían cualquier cosa por ayudarla.



## CUADRO 15-3

## Criar a un hijo con síndrome de Bloom

Tommy nació con una cesárea urgente porque una semana antes de la fecha del parto los movimientos fetales se redujeron notablemente. En el momento del nacimiento pesó sólo 1,8 kg y la primera vez que lo vi estaba en una incubadora conectado a todo tipo de sondas. Pasó el primer mes de vida en la unidad de cuidados intensivos neonatales para controlar el aumento de peso. Como era tan pequeño, durante muchos meses le alimentaron a través de una sonda de alimentación y, en consecuencia, se negó a beber de biberón. Con el tiempo, superó su aversión y utilizó la boca para comer, pero sólo después de un largo aprendizaje. No obstante, a pesar de nuestros cuidados, Tommy siguió siendo pequeño para su edad.

El verano siguiente, Tommy desarrolló unas marcas de color rojo oscuro en las mejillas y debajo de los ojos. El pediatra nos derivó a un dermatólogo, que sospechó que las marcas del rostro de Tommy estaban relacionadas con el fallo del crecimiento. Nos sorprendimos mucho. ¿Cómo podían estar relacionadas las dos cosas? Entonces fue cuando nos dijeron que Tommy podía tener un trastorno genético llamado síndrome de Bloom. Esperábamos que el médico estuviera equivocado, pero poco después Tommy se sometió a una prueba genética que midió el número de intercambios de cromátides hermanas por célula (v. cap. 2). La prueba confirmó que Tommy tenía el síndrome de Bloom. Aunque yo insistía en que era un falso positivo, aprendí a aceptar que nuestro hijo sufría un síndrome canceroso muy raro.

Recibimos un aluvión de preguntas de familiares, amigos y médicos. En consecuencia, nos volvimos muy protectores con nuestro hijo y su privacidad. Sin embargo, no podíamos hacer

mucho por protegerlo, porque es un niño muy sociable y le encanta jugar con familiares y amigos. Esto hizo también que escoger una escuela primaria adecuada fuera una decisión muy difícil para nosotros. Esperábamos que los niños se metieran con él por su pequeño tamaño. Sin embargo, para nuestra sorpresa, hizo amigos con facilidad y se adaptó bien a sus compañeros de clase. En realidad, los problemas que tuvo se debieron en gran parte a su mal comportamiento. Así, intentamos hallar un equilibrio entre proteger a Tommy y no concederle privilegios especiales debido a su pequeña estatura.

En casa, intentamos tratar a Tommy como a cualquiera de sus hermanos. Nos encontramos con el problema de que, por causa de su pequeño tamaño, la gente cree erróneamente que tiene una edad mucho menor a la verdadera. Esto es muy frustrante para Tommy, pero a veces reforzamos esa imagen porque nos preocupa su seguridad. Por ejemplo, aunque Tommy tiene 6 años, sólo pesa 9,5 kg. Así, tiene que sentarse en una silla para bebés cuando va en coche y tenemos que explicar a sus amigos que eso le ayuda a ver por la ventana. Otro problema para la seguridad es que muchos sensores de las puertas automáticas de los supermercados no detectan su presencia y se cierran fácilmente sobre él.

En general, Tommy se ha adaptado bien. Sube o salta para llegar a las cosas. Para mantener el paso de sus amigos, muchas veces corre o salta en lugar de caminar. Nos preocupamos constantemente por su seguridad, pero no podemos controlar todo lo que le pasa. Hasta ahora, ha sido un niño sano y, aunque parece que hayamos viajado en una montaña rusa emocional, no cambiaríamos nuestras experiencias por nada.

familia que afronta una enfermedad crónica o una discapacidad. Lo que es único, quizá, es la percepción de la familia del significado de un trastorno genético (cuadros 15-2 y 15-3). En muchos trastornos adquiridos, como las infecciones o los accidentes, se externaliza el significado último del trastorno. En las enfermedades genéticas, el trastorno es más intrínseco al individuo y la familia; por tanto, a menudo supone un complejo dilema personal. La validación de la difícil situación de las familias es vital y probablemente más eficaz que los intentos simplistas por evitar la culpa. Los sentimientos de culpabilidad y vergüenza son naturales en esta situación y también deben ser reconocidos.

El médico de atención primaria desempeña un papel vital en el apoyo constante de las familias en las cuales uno de los miembros tiene una enfermedad genética. Otras estrategias de apoyo son la derivación de la familia a un grupo de asesoramiento genético, la distribución de información actual sobre el trastorno publicada y en la red, la derivación a profesionales de la salud mental para un asesoramiento continuo y las visitas de seguimiento frecuentes con tiempo para hablar de sentimientos e ideas.

**El asesoramiento genético incluye muchos temas: diagnóstico y tratamiento médico, determinación del riesgo de recurrencia, opciones para abordar el riesgo, toma de decisiones reproductivas y servicios de apoyo.**

En las tres últimas décadas, numerosos estudios han intentado evaluar la eficacia del asesoramiento genético. La metodología de estos estudios es complicada y la evaluación de los resultados depende de la interpretación de cada uno de los objetivos del asesoramiento genético. No obstante, pueden darse algunas

ideas generales. Las familias tienden a recordar bastante bien los riesgos de recurrencia. Enviarles una carta después de la visita permite que los recuerden mejor. Las familias que consideran que la enfermedad de su descendencia es grave y una «carga» recuerdan mejor las cifras de riesgo. La mayoría de los estudios indican que el asesoramiento genético es relativamente eficaz a la hora de ofrecer información sobre los aspectos y los riesgos genéticos del trastorno. Las cuestiones que rodean a la toma de decisiones y el apoyo psicosocial requieren investigaciones adicionales.

### Asesores genéticos y proceso de asesoramiento genético

Con los avances de la disciplina de la genética médica (incluyendo el asesoramiento genético) en la década de 1970, se hizo evidente que la administración de este servicio es compleja y requiere mucho tiempo. El genetista no sólo debía tener conocimientos de la mayoría de las especialidades médicas, sino que también era necesario facilitar la toma de decisiones y ofrecer apoyo psicosocial. Cuando se evidenció la necesidad de profesionales genéticos en lugar de médicos, surgieron varios programas de capacitación en asesoramiento genético en Estados Unidos y Canadá. En la actualidad hay más de 30 programas acreditados en Norteamérica para impartir asesoramiento genético. Los asesores genéticos se han convertido en compañeros de médicos y otros profesionales en la administración de servicios genéticos médicos. Esta evolución dio pie a una asociación profesional, la National Society of Genetic Counselors, y al organismo certificador y acreditador, el American Board of Genetic Counseling. Aunque la gama de habilidades es amplia y las descripciones del trabajo varían en los diferentes centros médicos, los asesores médicos se han convertido en los



expertos en la determinación de las probabilidades de recurrencia, la toma de decisiones reproductivas y el apoyo psicosocial (cuadro 15-4). En el marco prenatal y del cáncer, los asesores genéticos actúan de manera bastante independiente como médicos. Más recientemente, los asesores genéticos han pasado a ser profesionales importantes en los equipos de investigación y en los servicios de los laboratorios de genética.

### Grupos de asesoramiento genético

Los grupos de asesoramiento genético pueden ofrecer un apoyo fundamental a las familias que tienen un miembro afectado por un trastorno genético (p. ej., Genetic Alliance, que se da en los recursos de Internet al final de este capítulo). Estas organizaciones de apoyo hacen sentir a la familia que no están solos de una manera que el profesional no puede hacer. La sensación de aislamiento que muchas veces acom-

paña a los trastornos genéticos (y las enfermedades raras en general) suele aliviarse cuando se conoce a otra persona en la misma situación. Se crean vínculos inmediatos que muchas veces ayudan al proceso de afrontamiento. En las últimas décadas, profesionales y personas con trastornos genéticos y discapacidades se han unido para trabajar conjuntamente. Estos grupos no sólo ofrecen un servicio necesario, sino que también han facilitado la creación de bases de datos y estudios de investigación. La derivación a un grupo de apoyo genético y la distribución de información por escrito son ahora una parte rutinaria de la atención y el tratamiento de todos los trastornos genéticos.

La administración de los servicios genéticos, incluyendo el asesoramiento, implica el trabajo conjunto de médicos, asesores genéticos y grupos de asesoramiento genético.

#### CUADRO 15-4

#### Una perspectiva privilegiada del asesoramiento genético

En su uso más general, el término de *asesor genético* se refiere a cualquier profesional médico que está cualificado profesionalmente para ofrecer asesoramiento genético. Normalmente, un asesor genético es un profesional de la genética con máster o doctorado en asesoramiento genético. Los programas de asesoramiento genético ofrecen formación y capacitación clínica en genética médica y asesoramiento. Además, un asesor genético ha aprobado un examen de certificación realizado por el American Board of Genetic Counseling o el American Board of Medical Genetics.

#### ¿A QUÉ SE DEDICAN LOS ASESORES GENÉTICOS?

Algunas de las principales responsabilidades del asesor médico son entrevistar a individuos y familias con trastornos genéticos y responder preguntas sobre las posibilidades de sufrir un trastorno genético. Con frecuencia, el asesor genético trabaja dentro de un equipo que puede incluir genetistas médicos, otros médicos (p. ej., obstetras, oncólogos, neurólogos), trabajadores sociales, psicólogos, nutricionistas o enfermeras. Los asesores genéticos ayudan a recoger y evaluar información médica para determinar un diagnóstico, ofrecen educación al paciente, apoyo psicosocial y asesoramiento, asesoramiento genético y evaluación del riesgo para pruebas genéticas, y ayudan a los médicos a tratar los trastornos genéticos. A menudo filtran las preguntas y derivaciones que recibe el servicio de genética en el que ejercen. Podrían manejar o coordinar los clínicos y el personal. Trabajan en programas de educación genética para profesionales legos y el público general.

#### ¿EN QUÉ ENTORNOS TRABAJAN LOS ASESORES GENÉTICOS?

Con frecuencia, los asesores genéticos trabajan en entornos de genética general en pediatría y medicina para adultos. También trabajan en el entorno obstétrico, ofreciendo asesoramiento para el diagnóstico y el cribado prenatal, pruebas genéticas para parejas con múltiples pérdidas fetales, diagnóstico y tratamiento de los embarazos con anomalías detectadas radiológicamente y, más recientemente, tecnologías reproductivas alternativas. Trabajan en clínicas especializadas multidisciplinarias para grupos de enfermedades (p. ej., metabólicas, craneofaciales, displasia ósea, neurogenética) o para enfermedades únicas (p. ej., síndrome de Down, neurofibromatosis, hemofilia). Más recientemente, los asesores genéticos están cada vez más integrados en las clínicas genéticas del cáncer.

Muchos asesores participan en investigaciones relacionadas con la genética clínica y el asesoramiento genético. Por ejemplo, las pruebas predictivas de trastornos como la enfermedad de

Huntington y cánceres hereditarios se realizan principalmente en estudios de investigación dirigidos a evaluar las consecuencias médicas, éticas, legales y sociales. Dentro del ámbito de la investigación, los asesores genéticos ofrecen asesoramiento y ayudan a diseñar, poner en práctica y evaluar protocolos de investigación.

Algunos asesores genéticos trabajan en laboratorios para ofrecer un contacto entre el laboratorio y sus clientes y ayudar en la elaboración de protocolos de laboratorio. Un pequeño porcentaje de los asesores genéticos trabajan en el ámbito privado y algunos tienen puestos administrativos en el gobierno estatal o federal. Muchos asesores genéticos ejercen en los niveles regionales y nacionales de organizaciones profesionales y otros ayudan a crear, mantener o asesorar los grupos legos de asesoramiento sobre trastornos genéticos.

#### ¿QUÉ HABILIDADES Y CUALIDADES PERSONALES SON NECESARIAS EN UN BUEN ASESOR GENÉTICO?

Un buen asesor genético necesita unos buenos conocimientos básicos de biología y genética y formación en la teoría y la práctica de las técnicas psicosociales (p. ej., sistemas familiares, asesoramiento de crisis, habilidades de entrevista). Dado que la mayoría de los asesores genéticos ofrecen un servicio directo al paciente, es esencial trabajar bien con las personas. Los asesores genéticos deben trabajar bien de manera independiente y en equipo. Los aspectos de la atención del paciente implican un alto grado de responsabilidad y los asesores deben aprender a manejar eficazmente el estrés de las situaciones difíciles de las familias con las que trabajan.

#### ¿QUÉ FUTURO TIENE EL ASESORAMIENTO GENÉTICO?

Es difícil predecir hasta qué punto la genética médica seguirá acercándose a la medicina general. ¿Crecerán en número los genetistas y asesores genéticos o seguirán los profesionales de la genética siendo pocos en número y limitando su papel a asesorar a los generalistas y ver sólo los casos más complicados? En cualquier caso, existe una clara necesidad de aumentar la formación genética de los profesionales médicos y el público. Muchos observadores creen que la genética médica y el asesoramiento médico tienen un gran potencial para la expansión. Lo que está fuera de toda duda es el sorprendente surgimiento de la genética médica, que ha pasado de ser una oscura subespecialidad médica a un área de conocimiento que se está integrando con rapidez en todos los ámbitos de la medicina.

(Por cortesía de Bonnie J. Baty, M. S.)



### Anamnesis y exploración en genética clínica

Con el desarrollo de la genética médica como especialidad de la medicina, los servicios de genética clínica han pasado a formar parte del sistema de atención sanitario. La mayoría de los centros médicos universitarios de Norteamérica incluyen una clínica de genética cuyo principal objetivo es ofrecer diagnóstico, tratamiento y servicios de asesoramiento genético.

Como en todas las visitas médicas, la evaluación de una persona o familia para detectar un posible trastorno genético requiere una anamnesis exhaustiva y una exploración física. La anamnesis incluye información sobre las inquietudes de la familia, el período prenatal, la dilatación, la expulsión y la documentación de las relaciones familiares (la genealogía). La exploración física debe centrarse en las variaciones físicas o las anomalías menores que nos ofrecen indicios de un diagnóstico. Otros miembros de la familia podrían tener que someterse a una evaluación para determinar la presencia o ausencia de un trastorno genético. Las fotografías y registros de determinadas mediciones físicas son un componente estándar de la evaluación genética. Es posible que sean necesarias pruebas complementarias para documentar manifestaciones físicas concretas (p. ej., una ecocardiografía o RM para la dilatación aórtica en el síndrome de Marfan o radiografías para diagnosticar acondroplasia).

Los antecedentes familiares son un tipo importante de datos clínicos que se recopilan en este proceso (cuadro 15-5). Los datos obtenidos en los antecedentes familiares suelen ser útiles para dar con el diagnóstico exacto de una enfermedad. Por ejemplo, unos antecedentes familiares importantes de enfermedad coronaria de inicio temprano podrían indicar la presencia de una anomalía del receptor de la lipoproteína de baja densidad causante de hipercolesterolemia familiar. Unos antecedentes familiares de cáncer de colon de inicio temprano podrían indicar que la familia tiene un gen de la poliposis adenomatosa familiar o del cáncer colorrectal hereditario no polipósico. La información de los antecedentes familiares también puede servir de orientación para calcular los riesgos de recurrencia al ayudar a determinar si una enfermedad genética se ha transmitido a través uno de los progenitores en forma de mutación nueva (esto es especialmente importante en las enfermedades con penetrancia reducida). El conocimiento y las habilidades necesarios para tomar unos an-

tecedentes familiares completos son importantes para todos los clínicos, no sólo los genetistas clínicos.

Normalmente, el clínico envía una carta a la familia en la que resume el diagnóstico, la evolución espontánea y la información sobre el riesgo del trastorno. La carta es un recurso valioso para la familia, porque ayuda a documentar la información sobre el riesgo para su revisión posterior. A menudo se ofrece información sobre grupos de asesoramiento de pacientes y de población general, incluyendo panfletos y folletos. Se recomienda la realización de visitas de seguimiento, dependiendo de la situación individual. En el cuadro 15-6 se da una lista de los servicios de genética clínica.

**Las evaluaciones genéticas clínicas incluyen exploración física, unos antecedentes familiares detallados, las pruebas complementarias necesarias y la comunicación de la información a la familia a través de informes y la distribución de folletos y artículos publicados.**

En los últimos años, la atención de las personas con enfermedad genética ha incluido la elaboración de directrices para la asistencia de seguimiento y de rutina. Conocer la evolución espontánea de una enfermedad, junto con una revisión crítica de las pruebas de detección y las intervenciones realizadas, puede servir de marco para el control de la salud y la orientación anticipada. Posteriormente, el plan de tratamiento puede ser utilizado por el médico de atención primaria. Muchas de las clínicas especializadas, como las que tratan la NF1 o la hemofilia, se han creado fundamentalmente con este fin. Un ejemplo de este método es la lista de control para el mantenimiento de la salud de los lactantes y niños con síndrome de Down (v. cap. 6).

A medida que aumente el número de opciones terapéuticas para los trastornos mendelianos (p. ej., el tratamiento de la dilatación aórtica en el síndrome de Marfan; v. cap. 4), probablemente cambie el papel de los genetistas clínicos. Desde el inicio del siglo XXI, los genetistas intervienen cada vez más en el diseño y la puesta en marcha de ensayos clínicos y sin duda esta tendencia proseguirá y alterará la naturaleza de la práctica.

CUADRO 15-5

#### Los antecedentes familiares

La obtención de unos antecedentes familiares completos y exactos constituye una parte indispensable de una evaluación médica y debe incluirse una genealogía en la historia clínica del paciente. Como mínimo, deben incluirse los siguientes puntos:

- El sexo de cada individuo y su parentesco con los otros miembros de la familia. Esta información debe indicarse mediante los símbolos genealógicos estándar (v. cap. 4).
- Es necesario obtener los antecedentes familiares de tres generaciones. Por ejemplo, los familiares de sexo masculino de la parte de la madre serán especialmente importantes cuando se esté considerando un trastorno recesivo ligado al cromosoma X.
- La edad de cada individuo. Debe mantenerse el registro de si cada individuo está afectado por la enfermedad en cuestión y realizar preguntas sobre las enfermedades que puedan estar

relacionadas con ésta (p. ej., cáncer ovárico en una familia que se visita por un cáncer de mama familiar).

- Todos los abortos espontáneos y muertes fetales conocidas.
- El origen étnico de la familia. Esto es importante porque la prevalencia de muchas enfermedades varía considerablemente entre los distintos grupos étnicos.
- Información sobre consanguinidad. Aunque es relativamente rara en la mayoría de las poblaciones occidentales, la consanguinidad es frecuente en muchas poblaciones del mundo y con frecuencia las poblaciones inmigrantes mantienen tasas relativamente elevadas de consanguinidad (v. cap. 4).
- Cambios en los antecedentes de la familia. Se diagnostican nuevas enfermedades a los miembros de la familia y nacen otros niños. Estos cambios pueden afectar al diagnóstico y la estimación del riesgo, por lo que hay que actualizar periódicamente los antecedentes familiares y la genealogía.



CUADRO 15-6

**Tipos de servicios y programas de genética clínica**

- Clínicas genéticas basadas en un centro
- Clínicas de extensión
- Interconsultas hospitalarias
- Clínicas de especialidad
  - Clínicas metabólicas
  - Clínicas de genética del cáncer
  - Clínicas de espina bífida
  - Clínicas de hemofilia
  - Clínicas craneofaciales
  - Otras clínicas de un único trastorno (p. ej., clínicas de NF1)
- Programas de diagnóstico prenatal: clínicas de genética perinatal y reproductiva
  - Clínicas de amniocentesis y muestreo de vellosidades coriónicas
  - Programas ecográficos
  - Programas de cribado sérico materno triple
  - Programas de diagnóstico preimplantacional
  - Diagnóstico presintomático en familias (p. ej., diagnóstico del cáncer de mama familiar)
- Cribado genético
  - Programa de cribado neonatal/clínicas de seguimiento
  - Otros programas de cribado poblacional (p. ej., enfermedad de Tay-Sachs)
- Educación y capacitación
  - Profesionales sanitarios, incluyendo genetistas clínicos y asesores genéticos
  - Público general
  - Sistema escolar
  - Servicios de información teratológica

CUADRO 15-7

**Indicaciones comunes para la derivación genética**

- Evaluación de una persona con retraso mental o del desarrollo
- Evaluación de una persona con malformaciones simples o múltiples; preguntas sobre un síndrome dismórfico
- Evaluación de una persona con una posible enfermedad metabólica hereditaria
- Presencia de un posible trastorno monogénico
- Presencia de un trastorno monogénico, incluyendo reordenamientos equilibrados
- Persona en riesgo de un trastorno genético, incluyendo preguntas sobre un diagnóstico presintomático o riesgo de cáncer
- Persona o familia con preguntas sobre aspectos genéticos de cualquier trastorno médico
- Parejas con antecedentes de abortos espontáneos frecuentes
- Consanguinidad en una pareja, normalmente primos hermanos o familiares más próximos
- Asesoramiento teratogénico
- Asesoramiento previo a la concepción y sobre factores de riesgo, incluyendo edad materna avanzada y otras posibles indicaciones para el diagnóstico prenatal

Tradicionalmente, el asesoramiento genético se administra a la familia que acude a la consulta con preguntas sobre el diagnóstico, el tratamiento y el riesgo de recurrencia del trastorno en cuestión. Así, en la mayoría de las situaciones, el asesoramiento genético se lleva a cabo retrospectivamente. Con la mayor disponibilidad de pruebas prenatales, de detección de portadores y presintomáticas, el asesoramiento genético prospectivo se hará más habitual. En el cuadro 15-7 se enume-

ran las razones frecuentes de la derivación a una evaluación genética.

**DISMORFOLOGÍA Y TERATOLOGÍA CLÍNICA**

Al principio de este capítulo, la dismorfología se definió como el estudio del desarrollo físico anormal (**morfogénesis**). Las anomalías congénitas están causadas por una morfogénesis alterada. Aunque el término de dismorfología puede parecer sinónimo de **teratología**, normalmente el último implica el estudio de las causas ambientales de las anomalías congénitas, a pesar de que su significado literal no hace referencia a la etiología. (El término «teratología» proviene de *teras*, el equivalente griego de «monstruo». El término de «dismorfología» fue una propuesta del Dr. David Smith como reacción a la connotación peyorativa de «teratología».)

Las anomalías congénitas representan una causa importante de morbilidad en la primera infancia. Estudios actuales indican que la frecuencia de las malformaciones médicamente significativas diagnosticadas en el período neonatal se sitúa entre el 2 y el 3%. Investigaciones que han observado niños durante un período

TABLA 15-1

**Ejemplos de síndromes comunes de múltiples anomalías congénitas y displasias derivados a una clínica de genética médica**

Síndromes	Etiología
Síndrome de Down	Cromosómica
Neurofibromatosis de tipo 1	Monogénica (AD)
Síndrome de Angelman	Microdeleción del cromosoma 15q; disomía uniparental
Secuencia de disrupción amniótica	Desconocida
Osteogénesis imperfecta	Monogénica; heterogénea, AD, AR; colágeno de tipo I, genes relacionados
Trisomía 18	Cromosómica
Asociación VATER	Desconocida
Síndrome de Marfan	Monogénica (AD)
Síndrome de Prader-Willi	Microdeleción del cromosoma 15q; disomía uniparental
Síndrome de Noonan	Monogénica (AD)
Síndrome de Williams	Microdeleción del cromosoma 7
Acondroplasia	Monogénica (AD)
Trisomía 13	Cromosómica
Síndrome de Turner	Cromosómica (45,X)
Síndrome de Rett	Gen ligado al cromosoma X
Síndrome de Rubinstein-Taybi	Monogénica (AD)
Klippel-Trenaunay	Heterogénea; un síndrome de susceptibilidad identificado
Síndrome alcohólico fetal	Alcohol excesivo
Síndrome de Cornelia de Lange	Monogénica (AD)

AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; VATER, anomalías vertebrales, atresia anal, fistula traqueoesofágica, atresia esofágica, anomalías renales.



TABLA 15-2

## Causas de malformaciones en los niños afectados

Causa genética	Número*	Porcentaje
Anomalías cromosómicas	157 (45)	10,1
Genes mutantes únicos	48	3,1
Familiar	225 (3)	14,5
Herencia multifactorial	356 (23)	23,0
Teratógenos	49	3,2
Factores uterinos	39 (5)	2,5
Gemelares	6 (2)	0,4
Causa desconocida	669 (24)	43,2
Total	1.549 (102)	

\*Los valores entre paréntesis indican abortos terapéuticos; de los 69.277 niños estudiados, 1.549 presentaban malformaciones, con una incidencia del 2,24%.  
 Datos de Nelson K, Holmes LB. Malformations due to spontaneous mutations in newborn infants. N Engl J Med. 1989;320:19-23.

más prolongado demuestran que esta frecuencia se eleva hasta el 3-4% para el año de edad. En Estados Unidos, las malformaciones congénitas constituyen la causa más frecuente de mortalidad durante el primer año de vida. En la tabla 15-1 se enumeran algunos de los síndromes malformativos más comunes e importantes.

Hay varias maneras de clasificar las anomalías congénitas. El método de clasificación más habitual es según el sistema orgánico o la región corporal (p. ej., craneofacial, extremidad, corazón). Otros esquemas de clasificación más útiles desde el punto clínico incluyen: a) síndrome con una o múltiples anomalías congénitas; b) anomalías mayores (defectos médicos o quirúrgicos importantes) o anomalías menores; c) clasificación según el proceso patógeno, y d) clasificación etiológica.

En la tabla 15-2 se dan las causas de las principales anomalías de un importante estudio llevado a cabo en Boston. De los datos se desprendieron cuatro mensajes clave: la etiología de dos terceras partes de las anomalías congénitas es desconocida o multifactorial (v. cap. 12), las causas ambientales demostradas de las malformaciones congénitas son infrecuentes y en el 30% de los casos aproximadamente se identifica un componente genético conocido.

### Principios de la dismorfología

Al describir los principios básicos de la dismorfología, es importante definir ciertos términos clave. En la práctica clínica se emplean las siguientes definiciones basadas en procesos patógenos.

- Una **malformación** es una anomalía morfológica primaria de un órgano o parte del cuerpo producida por un proceso de desarrollo intrínsecamente anormal (p. ej., labio leporino, polidactilia).
- La **displasia** es una anomalía primaria que atañe a la organización anormal de las células en el tejido (p. ej., malformación vascular).
- Una **secuencia** es una anomalía primaria con alteraciones estructurales secundarias (p. ej., secuencia de Pierre Robin, un trastorno en el cual una anomalía primaria en el desarrollo

mandibular la produce una mandíbula pequeña, glosotoposis secundaria y fisura palatina).

- Un **síndrome** es un patrón de múltiples malformaciones primarias con una única etiología (p. ej., síndrome de la trisomía 13).
- Una **deformación** es la alteración de la forma o la posición de una parte corporal formada normalmente debido a fuerzas mecánicas. Normalmente se produce en el período fetal, no en la embriogénesis. Se trata de una alteración secundaria. Puede ser extrínseca, como en el oligohidramnios (líquido amniótico reducido), o intrínseca, como en la distrofia miotónica congénita.
- Una **disrupción** es un defecto morfológico de un órgano, de parte de un órgano o de una región más amplia del cuerpo producido por el fracaso extrínseco o las interferencias de un proceso de desarrollo originalmente normal. Se trata de una malformación secundaria (p. ej., anomalía secundaria de la extremidad provocada por un accidente vascular).

Obsérvese que las malformaciones y displasias son sucesos primarios que tienen lugar en la embriogénesis y la histogénesis, mientras que las disrupciones y deformaciones son secundarias.

Al evaluar a un niño con una malformación congénita, lo más importante es saber si la anomalía es una única anomalía aislada o forma parte de un patrón malformativo más amplio organizado (esto es, un síndrome). Un ejemplo viene dado por la evaluación de un bebé con labio leporino. Si el bebé tiene un labio leporino aislado no sindrómico sin otras malformaciones, la descripción de la evolución espontánea, la genética, el pronóstico y el tratamiento es muy diferente a la de si el labio leporino es una manifestación del síndrome de la trisomía 13 (v. cap. 6). Lo primero puede repararse quirúrgicamente y tiene un riesgo de recurrencia relativamente bajo (v. cap. 12) y pocos problemas médicos asociados. La trisomía 13 es un trastorno cromosómico grave. Además de fisuras bucofaciales, normalmente estos niños presentan una anomalía congénita cardíaca y malformaciones del sistema nervioso central. Y lo que es más importante: el 50% de los niños con trisomía 13 mueren en el período neonatal y el 90% lo hacen antes de 1 año de edad. Así, la predicción de la evolución espontánea y el tratamiento médico de estos dos ejemplos es bastante diferente.

Otro ejemplo es un niño con labio leporino que también tiene depresiones o fístulas en el labio inferior. La combinación de fisuras bucofaciales y depresiones labiales indica un trastorno autosómico dominante denominado síndrome de Van der Woude. Aunque la evolución espontánea de este trastorno no difiere apenas de la del labio leporino, los riesgos de recurrencia genética son muy distintos. En la evaluación de un niño con síndrome de Van der Woude es muy importante determinar si uno de los progenitores es portador del gen. En caso afirmativo, el riesgo de recurrencia es del 50%, una cifra muy superior al 4% del riesgo de recurrencia en hermanos que suele atribuirse al labio leporino no sindrómico. Dado que el síndrome de Van der Woude tiene una expresión muy variable y con frecuencia se manifiesta sólo con fístulas labiales, muchas veces se pasa por alto. Así, para determinar con exactitud los riesgos de recurrencia, es necesaria una exploración física atenta, además de conocimientos de la genética de las malformaciones aisladas y los síndromes.



La pregunta más importante que hay que formular al evaluar a un niño con una malformación congénita es si se trata de una anomalía aislada o forma parte de un patrón sindrómico.

Los avances de los conocimientos de la patogenia de las anomalías congénitas humanas han llevado a una mejor comprensión de la relación de los defectos del desarrollo en los patrones de anomalías congénitas múltiples. Algunos trastornos conocidos que a primera vista parecen verdaderos síndromes, en realidad son un grupo de defectos consistentes en una malformación primaria y sus efectos secundarios localizados (esto es, una secuencia). En una secuencia, el patrón es una unidad de desarrollo cuya cascada de sucesos patógenos secundarios es bien conocida. En cambio, la relación patógena de las malformaciones primarias de un síndrome no se conoce tan bien, aunque es posible clarificar la patogenia cuando el síndrome tiene su origen en los efectos pleiotrópicos de un único gen (p. ej., el síndrome de Marfan; v. cap. 4).

Uno de los mejores ejemplos de secuencia es el fenotipo de Potter o la secuencia del oligohidramnios. En la actualidad se cree que cualquier trastorno significativo y persistente que provoque oligohidramnios puede producir esta secuencia, ya sea insuficiencia renal intrauterina debido a malformaciones renales (como ausencia de riñones, agenesia renal) o pérdida crónica de líquido amniótico. El feto desarrollará un patrón de deficiencia secundaria del crecimiento, contracturas articulares (deformaciones), rasgos faciales característicos e hipoplasia pulmonar (fig. 15-1). Antes de que se conociera la causa de estas manifestaciones, el fenotipo se denominó *síndrome de Potter*. Ahora, al saber que todas las manifestaciones son secundarias a oligohidramnios, el trastorno recibe el nombre más adecuado de *secuencia de oligohidramnios*. Al igual que en cualquier malformación, el defecto renal puede aparecer de manera aislada o

formar parte de cualquiera de los síndromes que cursan con malformaciones renales (como el síndrome Meckel-Gruber autosómico recesivo o el trastorno no sindrómico más común, agenesia renal bilateral). A menudo, distinguir entre síndromes y secuencias puede mejorar el conocimiento de la causa subyacente de un trastorno y ayudar a predecir el pronóstico.

Es importante distinguir entre una secuencia, que es una anomalía primaria con alteraciones estructurales secundarias, y un síndrome, que es un conjunto de malformaciones cuya relación entre sí suele ser menos conocida.

### Teratología clínica

Un **teratógeno** es un agente externo al genoma del feto que induce malformaciones estructurales, deficiencia del crecimiento o alteraciones funcionales durante el desarrollo fetal. Aunque los teratógenos sólo causan un pequeño porcentaje de la totalidad de las anomalías congénitas, su potencial preventivo los hace merecedores de estudio. En la tabla 15-3 se enumeran los teratógenos humanos conocidos.

Es importante comprender el proceso de razonamiento que lleva a designar una sustancia como teratógeno. Este proceso se basa en una evaluación de los datos epidemiológicos, clínicos, bioquímicos y fisiológicos. Los estudios con animales también ayudan a determinar si un agente es teratógeno.

En el comentario clínico 15-4 se mencionan algunos de los problemas de la determinación si un agente es teratógeno. Una cuestión clínica clave radica en el hecho de que es habitual que las familias hagan preguntas a sus médicos sobre los riesgos de determinadas exposiciones durante el embarazo. Cuando se enfrenta a una pregunta así, el médico tiene varias opciones. Una de ellas consiste en revisar la literatura médica sobre exposiciones concretas en humanos, formarse una opinión acerca del grado de riesgo y luego ofrecer asesoramiento. Al final del capítulo se dan varios recursos en línea y publicados que están disponibles para el clínico. Una alternativa es derivar al paciente a un servicio de información teratológica o a una unidad de genética clínica. Debido a la complejidad de estas cuestiones, han surgido servicios de información teratológica por todo Estados Unidos, Canadá y Europa. La Organization of Teratology Information Services ofrece información actualizada y exhaustiva sobre exposiciones en el embarazo y cuenta con las listas de los servicios de información teratológica disponibles en Norteamérica.

Los teratógenos son agentes externos que causan un pequeño pero importante porcentaje de las malformaciones congénitas. Con frecuencia es difícil demostrar de manera concluyente que una sustancia es teratógena.

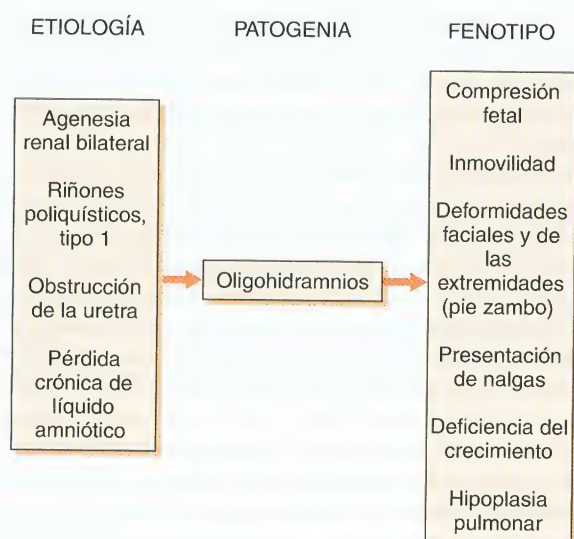


FIGURA 15-1

La secuencia de oligohidramnios. El oligohidramnios puede tener su origen en varias causas diferentes. Produce un conjunto de manifestaciones fenotípicas secundarias.

### Prevención de las malformaciones congénitas

Dado que la mayoría de las anomalías estructurales no tienen una causa evidente, su prevención supone un desafío.



TABLA 15-3

## Teratógenos humanos conocidos\*

Fármaco	Posible anomalía	Período de exposición crítica	Porcentaje de los individuos expuestos que están afectados
Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (ACE)	Disgénesis renal; oligohidramnios; anomalías de la osificación craneal	Del segundo al tercer trimestre	NE
Alcohol, crónico	Anomalías craneofaciales y del sistema nervioso central; anomalías cardíacas	<12 semanas	10-15
	Bajo peso en el nacimiento; retraso del desarrollo	>24 semanas	NE
Aminopterina	Aborto espontáneo	<14 semanas	NE
	Anomalías craneofaciales; defectos de las extremidades; craneosinostosis; defectos del tubo neural	Primer trimestre	NE
	Bajo peso en el nacimiento	>20 semanas	NE
Dosis elevadas de andrógenos o norprogesteronas	Virilización de los genitales femeninos externos	>10 semanas	0,3
Carbamazepina	Espina bífida	<30 días tras la concepción	≈1
Carbimazol/metimazol	Hipotiroidismo; bocio	NE	NE
Cocaína	<i>Abruptio placentae</i>	Del segundo al tercer trimestre	NE
	Hemorragia intracraneal; parto prematuro	Tercer trimestre	NE
Dietilestilbestrol	Anomalías uterinas; adenosis vaginal; adenocarcinoma; vaginal bordes cervicales; infertilidad masculina	<12 semanas	NE
Fluconazol (dosis elevadas)	Anomalías de las extremidades y craneofaciales	Primer trimestre	NE
Isotretinoína	Muerte fetal; hidrocefalia; anomalías del sistema nervioso central; microtia o anotia; timo pequeño o ausente; anomalías cardíacas conotruncuales; micrognatia	>15 días tras la concepción	45-50
Metotrexato	Craneosinostosis; cráneo poco osificado; dismorfología craneofacial; defectos de las extremidades	6-9 semanas tras la concepción	NE
Penicilamina	Cutis laxa, contracturas articulares	NE	NE
Fenitoína	Anomalías craneofaciales; falanges y uñas hipoplásicas	Primer trimestre	10-30
Disolventes, abuso (todo el embarazo)	Tamaño pequeño para la edad gestacional; retraso del desarrollo		NE
Estreptomicina	Pérdida auditiva	Tercer trimestre	NE
Tetraciclina	Dientes y huesos tintados	>20 semanas	NE
Talidomida	Deficiencias en las extremidades; anomalías auditivas	38-50 días después de la FUR	15-25
Tiouracilo	Aborto espontáneo	Primer trimestre	NE
	Muerte intrauterina	>20 semanas	NE
	Bocio		NE
Trimetadiona	Retraso del desarrollo; cejas en forma de V; orejas bajas; dientes irregulares	Primer trimestre	NE
Ácido valproico	Espina bífida	<30 días tras la concepción	<1
	Anomalías craneofaciales; anomalías preaxiales	Primer trimestre	NE
Warfarina	Hipoplasia nasal; epifisis punteadas	6-9 semanas	NE
	Anomalías del sistema nervioso central secundarias a hemorragia cerebral	>12 semanas	NE

NE, no establecido; FUR, fecha de la última regla.

\*Otros teratógenos demostrados son infecciones maternas (rubéola, citomegalovirus, toxoplasmosis, varicela, encefalitis equina venezolana, sífilis, parvovirus), estados patológicos maternos (diabetes mellitus, fenilcetonuria, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Graves) y radiación ionizante.

Datos de Martínez LP, Robertson J, Leen-Mitchell M. Environmental causes of birth defects. En: Rudolph CD, Rudolph AM, Huestetter MK, Lister G, Siegel NM, eds. Rudolph's Pediatrics. 21.ª ed. Nueva York: McGraw-Hill; 2002. p. 9.





## COMENTARIO CLÍNICO 15-4

## La saga del Bendectin

El Bendectin, o doxilamina (*doxylamine*), fue un fármaco introducido en la década de 1960 para los «mareos matutinos» (náuseas y vómitos durante el embarazo). El fármaco era especialmente eficaz y, durante la década de 1970, alrededor de la tercera parte de las mujeres norteamericanas tomaron Bendectin en algún momento del primer trimestre de embarazo.

Probablemente, Bendectin ha sido más estudiado que ningún otro medicamento individual para el embarazo. Varios estudios epidemiológicos no han hallado indicios concluyentes de un mayor riesgo de malformaciones congénitas con el uso de Bendectin durante el embarazo. Los escasos estudios que han demostrado asociaciones débiles entre Bendectin y anomalías congénitas no revelaron patrones uniformes. Los estudios con animales tampoco indican asociación alguna. A pesar de estos datos, en la década de 1980 se llevaron a cabo varios juicios contra la compañía que comercializaba Bendectin. En consecuencia, la compañía retiró el fármaco del mercado.

El proceso de razonamiento que se sigue para determinar la causación en estos casos es complejo. Antes de emitir juicios sobre la etiología, se requiere una revisión crítica de la literatura médica. Es necesario evaluar los estudios epidemiológicos disponibles en términos de metodología, diseño y sesgos. Los conocimientos actualizados de la etiología y la patogenia de las malformaciones congénitas deben incluirse en el diseño del estudio. Deben aplicarse los principios básicos de la teratología. Esto incluye la evaluación del *período crítico* (esto es, ¿tuvo lugar la exposición durante el período del embarazo en el cual se estaban desarrollando las estructuras fetales con malformaciones?). Los datos clínicos incluyen la búsqueda del patrón de las anomalías (esto es, un síndrome específico), porque todos los teratógenos conocidos producen patrones uniformes (v. tabla 15-3). Los modelos animales nunca demuestran causación en los humanos, pero pueden ofrecer indicios e información sobre la patogenia. Además, el efecto propuesto debe ser biológicamente plausible.

Una revisión de los datos acerca de Bendectin revela que no cumple ninguno de estos criterios. En realidad, debido a la gran cantidad de estudios de que ha sido objeto, Bendectin satisface los criterios estándar de inocuidad tan bien como cualquier medicamento conocido. Entonces, ¿a qué se deben estos litigios? Una parte importante de la respuesta a esta pregunta atañe a la aparición *coincidente* de malformaciones congénitas y exposición a Bendectin. Teniendo en cuenta que se diagnosticará una malformación congénita mayor al 3% de los niños antes de 1 año de edad y que aproximadamente una tercera parte de las mujeres tomaron Bendectin en el primer trimestre del embarazo, alrededor del 1% ( $1/3 \times 3\%$ ) de todos los embarazos de la década de 1970 habrán experimentado la ocurrencia de estos dos sucesos sólo por casualidad. Dado que en torno a dos terceras partes de las malformaciones congénitas no tienen causa conocida, no es de extrañar que muchas familias afectadas (y sus abogados) las atribuyeran al uso de Bendectin.

Bendectin fue retirado del mercado en 1983. Desde entonces, el porcentaje de bebés nacidos con malformaciones congénitas ha permanecido invariable y el número de mujeres ingresadas en el hospital por síntomas de mareos matutinos se ha duplicado.

Es muy difícil demostrar epidemiológicamente que una exposición es «inocua». La potencia estadística de estos estudios no permite afirmar con una certeza absoluta que no hay ningún efecto. Lo único que puede demostrarse es que no hay datos definitivos de que un fármaco concreto (en este caso, Bendectin) causa un resultado adverso. No es conviene descartar cualquier tipo de riesgo o afirmar de manera absoluta que la seguridad es completa. Por otro lado, cuando los datos son relativamente concluyentes, como en el caso de Bendectin, es clínicamente adecuado utilizar un tono tranquilizador al hablar de la exposición durante el embarazo.

Un ejemplo es el síndrome alcohólico fetal (SAF), una de las causas prevenibles más frecuentes de malformación humana (comentario clínico 15-5). La institución de programas de inmunización de la rubéola y la administración de ácido fólico antes del embarazo son ejemplos de prevención eficaz (comentario clínico 15-6).

El asesoramiento previo al embarazo es un modelo de prevención primaria. Las mujeres que sufren diabetes mellitus, fenilcetonuria o lupus eritematoso sistémico (un trastorno autoinmune que cursa con producción de autoanticuerpos y afecta a múltiples órganos) pueden reducir el riesgo de tener un hijo con una anomalía estructural con un tratamiento adecuado antes del embarazo, una estrategia de prevención primaria. Ejemplos de niveles de prevención secundaria y terciaria son el cribado neonatal de pérdida auditiva y una atención médica de gran calidad a lactantes y niños con malformaciones congénitas, respectivamente. La institución de directrices adecuadas para el control de la salud y una orientación anticipada pueden disminuir algunas de las complicaciones de estos trastornos. También es importante la educación pública acerca de las limitaciones de los conocimientos científicos y los problemas emocionales de las familias con un niño afectado por una anomalía congénita. Este tipo de información puede reducir la angustia, mejorar el proceso de afrontamiento de la familia y disminuir la estigmatización que rodea a las malformaciones congénitas y los trastornos genéticos.

## BIOÉTICA Y GENÉTICA MÉDICA

Gracias a los nuevos descubrimientos y avances de la tecnología médica, existen nuevas opciones para los pacientes, la familia y la sociedad. A medida que la genética médica se definía como especialidad médica en las últimas décadas, surgieron varias cuestiones nuevas. Debido a la significación y la complejidad de las mismas, una parte significativa del presupuesto del Proyecto Genoma Humano se ha dedicado a las implicaciones éticas, legales y sociales de la genética humana. Algunas de estas implicaciones se han abordado anteriormente en este libro (p. ej., las pruebas genéticas, la terapia génica, la investigación con células madre embrionarias). Nuestro objetivo aquí es ofrecer una muestra de las principales cuestiones éticas a las que se enfrentan en estos momentos las comunidades médica y genética.

La combinación de los avances en el diagnóstico prenatal (p. ej., ecografía, amniocentesis), la capacidad de determinar el cariotipo humano y la opción de interrumpir el embarazo creó el marco para el crecimiento del diagnóstico prenatal como servicio clínico en la década de 1970. Para ese entonces, la mayoría de los centros médicos de atención terciaria de las naciones desarrolladas ofrecían la amniocentesis para varias indicaciones, sobre todo edad materna avanzada (v. cap. 13). En los primeros debates sobre la ética del diagnóstico prenatal, el principal motivo de controversia era el derecho de la mujer (o la pareja) a interrumpir el embarazo. En la década





## COMENTARIO CLÍNICO 15-5

### *Síndrome alcohólico fetal*

De entre los teratógenos humanos, una de las exposiciones más habituales y potencialmente prevenibles es el consumo excesivo de alcohol. Las mujeres que son alcohólicas crónicas presentan un riesgo significativo de tener un hijo con el síndrome alcohólico fetal (SAF). Este trastorno consiste en deficiencia del crecimiento prenatal y posnatal, microcefalia (cabeza pequeña), una amplia variedad de discapacidades del desarrollo y un conjunto de alteraciones faciales. Los rasgos faciales más distintivos y uniformes son hendiduras palpebrales cortas, raíz nasal baja, nariz apuntada, pliegues de los surcos nasolabiales simples o planos y labio superior fino. Aunque la mayoría de estos signos no son específicos del SAF, su aparición conjunta en el contexto de abuso materno de alcohol permite al clínico realizar el diagnóstico.

Además de estas manifestaciones, los bebés y niños con SAF están en riesgo de padecer varias anomalías estructurales, incluyendo anomalías congénitas cardíacas, defectos del tubo neural y malformaciones renales. La mayoría de los niños con SAF presentan un retraso del desarrollo de grado leve, que oscila entre retraso mental leve y discapacidades del aprendizaje.

Todavía hay muchas preguntas sin respuesta sobre el consumo de alcohol en el embarazo. Entre ellas se incluye la predisposición genética al SAF, el riesgo de las borracheras, el papel de la bebida moderada y social, y el nivel seguro de alcohol en el embarazo. Aunque no hay datos concluyentes de que el consumo de alcohol de leve a moderado en las primeras etapas del embarazo sea dañino, lo más prudente es evitar el alcohol durante el embarazo.



Niño de 2 años de edad con síndrome alcohólico fetal. Obsérvense la raíz nasal baja, las hendiduras palpebrales cortas, el surco nasolabial liso y el labio superior fino.



## COMENTARIO CLÍNICO 15-6

### *El folato y la prevención de los defectos del tubo neural*

La prevención primaria de las malformaciones congénitas constituye un importante objetivo de la genética clínica. Dado que en la actualidad se desconoce la causa última de la mayoría de las malformaciones congénitas, las oportunidades para la prevención primaria son relativamente escasas. Una aproximación reciente a la prevención de las malformaciones congénitas es el uso periconcepcional de folato y multivitaminas para prevenir la aparición y recurrencia de los defectos del tubo neural (DTN o NTD, del inglés *neural tube defects*).

Los DTN consisten en malformaciones del tubo neural en desarrollo y se expresan en forma de anencefalia, encefalocele y espina bífida (v. cap. 12). Su impacto es grave: la anencefalia es invariablemente mortal y las complicaciones médicas de la espina bífida (parálisis de las extremidades inferiores, hidrocefalia, obstrucción urinaria) son significativas. Debido a la posible influencia de los elementos nutricionales en la embriogénesis, en las décadas de 1970 y 1980 se llevaron a cabo una serie de estudios epidemiológicos. Con una excepción, demostraron que el uso de vitaminas y folato en el período de la periconcepción reducía el riesgo de recurrencia de espina bífida y anencefalia en las familias que habían tenido un hijo con uno de estos trastornos. En 1991, el Medical Research Council del Reino Unido publicó un estudio a doble ciego\* en el cual se administraron 4 mg de folato con o sin vitaminas a mujeres que habían tenido un hijo con un DTN. El grupo que recibió folato sólo experimentó una reducción del 70% en la recurrencia de estas malformaciones en sus hijos. En 1992, un grupo húngaro demostró la utilidad de las vitaminas y el ácido fólico en la prevención de la aparición inicial de los DTN. En este estudio, dos grupos de mujeres, uno de los cuales recibió vitaminas y ácido fólico y el otro no, se sometió

a seguimiento durante todo el embarazo. El tratamiento con vitaminas y ácido fólico redujo de manera significativa la aparición de DTN. Numerosos estudios adicionales han confirmado estos resultados.

Aunque todavía no está claro si el supuesto efecto protector se debe al ácido fólico o a la combinación de ácido fólico y otras vitaminas, estos datos indican que el uso periconcepcional de vitaminas representa una estrategia preventiva eficaz. Se ignora el mecanismo de este evidente efecto. No obstante, los resultados alentadores de estudios han llevado a los Centers for Disease Control and Prevention a publicar dos recomendaciones acerca del uso de folato. La primera es que todas las mujeres que han tenido un hijo con un DTN deben tomar 4 mg/día de ácido fólico si planifican quedarse embarazadas. La segunda es que todas las mujeres en edad fértil deben tomar 0,4 mg/día de ácido fólico (la cantidad disponible en un comprimido multivitamínico típico) durante la totalidad de sus años fértiles. La última recomendación es prudente a la luz del hecho de que en torno a la mitad de los embarazos en Estados Unidos y otros países. En la última década, estudios de diversos países de todo el mundo demostraron un descenso de la aparición de DTN después del inicio de un programa de enriquecimiento de los alimentos.

\*Un estudio a doble ciego es aquel en el cual, durante la fase de tratamiento del estudio, ni los sujetos ni el investigador saben qué sujetos están recibiendo un ingrediente activo y quiénes están recibiendo placebo.



de 1990, esta cuestión adoptó una dimensión nueva con la inquietud de que la sociedad pudiera minusvalorar a las personas con discapacidades cuando el diagnóstico prenatal permitiera la interrupción selectiva de los embarazos de fetos con una discapacidad. La cuestión de la retirada del soporte a los recién nacidos con anomalías congénitas graves (p. ej., trisomía 13, algunos defectos del tubo neural) despierta inquietudes similares. Los principios clave que sirven de orientación en la toma estas decisiones son considerar el interés del niño y ofrecer asesoramiento genético para que los padres puedan tomar una decisión informada.

Otros tipos de pruebas genéticas, como la prueba de detección de portadores y las pruebas presintomáticas (v. cap. 13) han planteado problemas éticos. Las pruebas genéticas difieren de otros tipos de pruebas médicas en que los genes (incluyendo las mutaciones que predisponen a sufrir una enfermedad) pueden ser comunes en las familias. Así, una prueba genética llevada a cabo en una persona podría revelar información sobre el riesgo de un familiar que quizá no desee conocerlo (p. ej., las pruebas realizadas a un adulto joven para detectar una enfermedad autosómica dominante podrían indicar que uno de sus progenitores debe haber transmitido la mutación causante de la enfermedad). Además, muchas personas consideran que su herencia genética es una parte intrínseca de sí mismas (y de sus familias). A menudo el riesgo genético se considera erróneamente «inalterable». Todos estos factores pueden llevar a una estigmatización injusta de individuos, familias e incluso poblaciones enteras. Para contrarrestarlo, los profesionales sanitarios deben ser sensibles a las necesidades e inquietudes de los individuos y sus familias. Deben evitar la realización de juicios de valor que pudieran provocar una estigmatización o reforzarla. Deben disipar las nociones de determinismo genético, dejando claro a las familias que los genes son sólo una de las partes de la causa de una enfermedad. Los factores no genéticos, que pueden alterarse con frecuencia, también desempeñan un papel importante. Al igual que en toda la información médica, es necesario respetar la privacidad y la confidencialidad.

Las pruebas genéticas evocan también el fantasma de la discriminación de las compañías aseguradoras o de los empleadores. Durante mucho tiempo, las compañías aseguradoras han recogido información sobre los antecedentes familiares como medio de evaluar el riesgo. En algunos casos (p. ej., un individuo en riesgo de heredar una mutación de *BRCA1*), una prueba genética puede ofrecer una medida mucho más exacta del riesgo de enfermedad. Comprensiblemente, a las personas en riesgo les inquieta la posibilidad de perder los beneficios de su seguro o el empleo por causa del resultado de una prueba genética. Un resultado paradójico es que algunos deciden no someterse a la prueba, aun cuando eso permitiera una intervención que potencialmente les salvaría la vida. Las compañías aseguradoras y los empleadores argumentan que negar la cobertura (o aumentar las pólizas) a los individuos en riesgo sirve al interés general porque minimiza los costes. Otros responden que, a diferencia de opciones personales como el consumo de cigarrillos o el ejercicio, uno no escoge sus genes, por lo que es injusto discriminar basándose en pruebas genéticas.

Debido a la preocupación en Estados Unidos por la discriminación laboral y por los seguros médicos, la comunidad genética y los legisladores trabajaron conjuntamente a principios de la década de 2000 para promulgar leyes que garantizaran la confidencialidad de los resultados de las pruebas genéticas. La Ley de no discriminación por información genética (Genetic Information Nondiscrimination, GINA) fue formulada para evitar el uso discriminatorio de los resultados de pruebas genéticas por parte de empleadores o compañías aseguradoras. La GINA se convirtió en una ley federal en 2008 y entró en vigor en 2009.

Las pruebas genéticas preimplantacionales (v. cap. 13) también han sido objeto de debates éticos. Por ejemplo, este tipo de pruebas pueden emplearse para determinar el sexo de un embrión. En realidad, una de sus aplicaciones iniciales fue evitar la implantación de embriones de sexo masculino con un riesgo elevado de ser portadores de una mutación recesiva ligada al cromosoma X. Muchos científicos y éticos creen que el diagnóstico preimplantacional para elegir el sexo exclusivamente es inadecuado y en estos momentos esta práctica está prohibida en el Reino Unido. El diagnóstico preimplantacional podría usarse también para seleccionar embriones que son portadores de mutaciones causantes de enfermedad. Por ejemplo, podría seleccionarse un embrión homocigótico para mutaciones causantes de sordera autosómica recesiva para obtener un fenotipo equivalente al de sus progenitores sordos (se publicó un caso en el que unos progenitores sordos concibieron un niño sordo de manera deliberada mediante inseminación artificial). Estas aplicaciones podrían hacer que los intereses de los progenitores y los intereses del niño entraran en conflicto. Otra aplicación controvertida del diagnóstico preimplantacional fue la selección de un embrión con un antígeno leucocitario humano (HLA) determinado para que posteriormente pudiera donar células madre de la médula ósea a un hermano mayor con anemia de Fanconi. Se dice que estas personas podrían tener la sensación de que su vida estaba minusvalorada porque habrían sido seleccionados en parte según su adecuación como donante de médula ósea.

Las pruebas genéticas en niños han despertado varios interrogantes. Cuando estas pruebas pueden llevar a medidas diagnósticas o intervenciones útiles, pueden estar justificadas. Un ejemplo sería la prueba genética de un niño en riesgo de heredar una mutación en el gen de la poliposis cólica adenomatosa (*APC*). Como se comentó en el capítulo 11, empezar a realizar colonoscopias a los portadores del gen para los 12 años de edad puede salvarles la vida. En cambio, en estos momentos el diagnóstico infantil de la enfermedad de Huntington no ofrece beneficios preventivos ni terapéuticos y aumenta el potencial de angustia y estigmatización. Hay consenso en que no deben realizarse pruebas genéticas infantiles a menos que ofrezcan una vía para una intervención clínicamente beneficiosa.

Existe una gran controversia en torno a las cuestiones de la clonación y la investigación con células madre embrionarias (v. cap. 13). Es importante repetir la distinción entre clonación *reproductiva* y clonación *terapéutica*. Debido a la elevada tasa de fracaso de la clonación reproductiva en otros mamíferos, y dado que no están claros los beneficios de la clonación reproductiva, la comunidad científica es casi unánime en su



oposición a la creación de seres humanos mediante clonación reproductiva. El uso de la clonación para crear células madre embrionarias con propósitos terapéuticos (p. ej., células de los islotes pancreáticos para los pacientes con diabetes con neuronas para los afectados por enfermedad de Alzheimer) es más controvertido y, al igual que la interrupción del embarazo, implica interrogantes de gran calado sobre la definición de la vida humana y los límites de la intervención médica. Como se dijo en el capítulo 13, estos interrogantes requieren aportaciones informadas y serias de la comunidad científica y de los grupos de defensa del paciente, éticos, filósofos, especialistas legales y el clero, entre otros.

La ciencia de la genética no es ajena a la controversia e incluso al abuso. El movimiento de la **eugenesia** (griego,

«buen nacimiento»), popular en Estados Unidos y en algunos países europeos en la primera parte del siglo XX, defendía tanto una «eugenesia positiva» (reproducción preferente de las personas consideradas genéticamente más idóneas) como una «eugenesia negativa» (evitar la reproducción de quienes se creían eran genéticamente menos idóneos). La eugenesia, conjuntamente con el pensamiento político de la época, llevó a una serie de abusos que culminaron con las atrocidades de la Alemania nazi. Estos sucesos son un recordatorio aleccionador del potencial de uso indebido de la información genética. Los genetistas deben garantizar que su ciencia se utiliza para lograr un beneficio máximo sin dejar de cumplir la antigua máxima *primum non nocere* («en primer lugar, no hacer daño»).

## Preguntas de estudio

1. Allen, un varón de 40 años de edad, acude a su consulta porque está preocupado por sus antecedentes familiares de enfermedad cardíaca. Su padre sufrió un infarto de miocardio (IM) mortal a los 45 años de edad y su abuelo paterno murió por un IM a los 47 años. El padre de Allen tenía dos hermanos y dos hermanas. Uno de los hermanos sufrió un IM a los 44 años de edad y una de las hermanas tuvo otro a los 49 años. La madre de Allen tenía un hermano y una hermana que siguen vivos en la actualidad. Los padres de la madre de Allen llegaron a más de 80 años y murieron por «causas naturales». Dibuje una genealogía resumiendo la información que ha obtenido de la familia de Allen y realice una recomendación sobre nuevas pruebas o tratamiento.
2. Los dos hermanos de Mary y el hermano de su madre tenían distrofia muscular de Duchenne (DMD) y están muertos. Basándose en esta información únicamente, ¿qué probabilidades hay de que Mary sea una portadora heterocigótica de este trastorno? ¿Qué probabilidades hay de que tenga hijos afectados?

Supongamos que Mary se realiza un análisis de la creatinina (CK) sérica y le dicen que el valor está por encima del percentil 95 de los individuos normales homocigóticos. Aproximadamente dos terceras partes de los portadores de DMD presentan valores de la CK superiores al percentil 95. Teniendo en cuenta esta información, utilice el teorema de Bayes para calcular la probabilidad de que Mary sea portadora y la probabilidad de que tenga hijos afectados.

3. El padre de Bob tenía enfermedad de Huntington y ahora está muerto. Bob tiene 51 años de edad y no presenta síntomas de enfermedad de Huntington. Las curvas de la edad de inicio revelan que aproximadamente el 85% de los individuos con el padre afectado muestran síntomas para esta edad (el porcentaje es ligeramente inferior, de en torno al 80%, si la madre está afectada). Basándose en esta información, utilice el teorema de Bayes para calcular la probabilidad de que Bob haya heredado la mutación de la enfermedad de Huntington de su padre.

## Bibliografía recomendada

- Aase J. Dismorphologic diagnosis for the pediatric practitioner. *Pediatr Clin North Am.* 1992;39:135–56.
- Baker DL, Schuette JL, Uhlmann WR. *A Guide to Genetic Counseling*. Nueva York: John Wiley, 1998.
- Baty B, Biesecker B. Evidence-based genetic counseling. (Número especial sobre asesoramiento genético). *Am J Med Genet C.* 2007;142C:220.
- Biesecker BB. Goals of genetic counseling. *Clin Genet* 2001;60:323–30.
- Biesecker BB, Peters KF. Process studies in genetic counseling: peering into the black box (Número especial sobre asesoramiento genético). *Am J Med Genet.* 2001;106:191–8.
- Boulet SL, Yang Q, Mai CL, et al. Trends in the postfortification prevalence of spina bifida and anencephaly in the United States. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2008;82:527–32.
- Brent RL. Environmental causes of human congenital malformations: the pediatrician's role in dealing with these complex clinical problems caused by a multiplicity of environmental and genetic factors. *Pediatrics.* 2004;113:957–68.
- Brent RL. The Bendectin saga: an American tragedy. *Teratology.* 1983;27:283–6.
- Carey JC, Viskochil DH. Status of the human malformation map: 2007. *Am J Med Genet A.* 2007;143A:2868–85.
- Cassidy SB, Allanson JE. *Management of Genetic Syndromes*, 3.ª ed. Hoboken, NJ: John Wiley, 2009.
- Clarke A. Ethical and social issues in clinical genetics. En: Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE, Korf BR, eds. 4.ª ed. *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics* vol. 1. Filadelfia: Churchill Livingstone; 2002. p. 897–928.
- Clayton EW. Ethical, legal, and social implications of genomic medicine. *N Engl J Med.* 2003;349:562–9.



- Cohen MM. The Child with Multiple Birth Defects. Nueva York: Oxford; 1997.
- Dent K, Carey JC. Breaking difficult news in the newborn setting: Down Syndrome as a paradigm. *Am J Med Genet C*. 2006;142C:173-9.
- Donnai D. Genetic services. *Clin Genet*. 2002;61:1-6.
- Friedman JM, Polifka JE. Teratogenic Effects of Drugs: A Resource for Clinicians (TERIS). Baltimore: Johns Hopkins University Press; 2000.
- Hennekam RCM, Allanson J, Krantz I. Gorlin's Syndromes of the Head and Neck, 5.<sup>a</sup> ed. Nueva York: Oxford University Press; 2009.
- Harper PS. Practical Genetic Counseling, 5.<sup>a</sup> ed. Oxford: Butterworth Heineman; 1999.
- Hodge SE. A simple, unified approach to Bayesian risk calculations. *J Genet Couns* 1998;7:235-61.
- Hunter AG. Medical genetics: 2. The diagnostic approach to the child with dysmorphic signs. *CMAJ*. 2002;167:367-72.
- Jones KL. Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation, 6.<sup>a</sup> ed. Filadelfia: WB Saunders; 2006.
- Koren G. Medication Safety in Pregnancy and Breast Feeding. Nueva York: McGraw-Hill; 2007.
- Mahowald MB, Verp MS, Anderson RR. Genetic counseling: clinical and ethical challenges. *Annu Rev Genet*. 1998;32:547-59.
- Martinez LP, Robertson J, Leen-Mitchell M. Environmental causes of birth defects. En: Rudolph CD, Rudolph AM, Hostetter MK, Lister G, eds. *Rudolph's Pediatrics*. 22.<sup>a</sup> ed. Nueva York: McGraw-Hill; 2009. p. 774-9.
- Nelson K, Holmes LB. Malformations due to presumed spontaneous mutations in newborn infants. *N Engl J Med*. 1989;320:19-23.
- Nowlan W. Human genetics: a rational view of insurance and genetic discrimination. *Science*. 2002;297:195-6.
- Polifka JE, Friedman JM. Medical genetics: 1. Clinical teratology in the age of genomics. *CMAJ*. 2002;167:265-73.
- Resta R. Defining and redefining the scope and goals of genetic counseling. *Am J Med Genet Part C*. 2007;142C:269-75.
- Rothenberg KH, Terry SF. Human genetics: before it's too late—addressing fear of genetic information. *Science*. 2002;297:196-7.
- Schneider KA. Counseling About Cancer: Strategies for Genetic Counselors, 2.<sup>a</sup> ed. Nueva York: John Wiley; 2001.
- Walker AP. Genetic counseling. En: Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE, Korf BR, eds. 4.<sup>a</sup> ed. *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics vol 1*. Nueva York: Churchill Livingstone; 2002. p. 842-74.
- Weil J. Psychosocial Genetic Counseling. Nueva York: Oxford University Press; 2000.
- Weiss JO, Mackta JS. Starting and Sustaining Genetic Support Groups. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1996.

### Recursos en Internet

- Gene Clinics (revisiones de las pruebas de detección de enfermedades genéticas y los laboratorios que las llevan a cabo) <http://www.geneclinics.org/>
- Genetic Alliance (descripciones de trastornos genéticos, información sobre seguros de salud y enlaces a grupos de asesoramiento legos) <http://www.geneticalliance.org/>
- Genetic and Rare Conditions Site (enlaces a grupos de asesoramiento legos sobre un gran número de trastornos genéticos) <http://www.kumc.edu/gec/support/>
- Organization of Teratology Information Specialists (revisiones de diversas exposiciones en el embarazo) <http://www.otispregnancy.org>
- Genetic Interest Group (alianza de entidades, compuesta de más de 120 organizaciones benéficas que apoyan a niños, familias e individuos afectados por trastornos genéticos) <http://www.gig.org.uk/>
- National Institutes of Health Office of Rare Diseases (información sobre más de 6.000 enfermedades raras) <http://rarediseases.info.nih.gov/>
- POSSUM (diagnóstico computarizado de trastornos genéticos y otros síndromes; es necesaria una suscripción de pago) <http://www.possun.net.au/>



## GLOSARIO

**NOTA:** Cuando se emplea la negrita para destacar una palabra o frase dentro de una definición, significa que la palabra o frase destacada se define en otro lugar de este glosario.

**acetilación** Adición de un grupo acetilo a una molécula (como en la acetilación de las histonas).

**ácido desoxirribonucleico** Véase DNA.

**ácido ribonucleico (RNA)** Molécula monocatenaria formada por un azúcar (ribosa), un grupo fosfato y una serie de bases (adenina, citosina, guanina y uracilo). Hay tres tipos básicos de RNA: RNA mensajero (mRNA), RNA ribosómico (rRNA) y RNA de transferencia (tRNA).

**acrocéntrico** Cromosoma cuyo centrómero está próximo al extremo de un brazo.

**activador** Factor de transcripción específico que se une a coactivadores y potenciadores (*enhancers*) para ayudar a regular la actividad transcripcional de ciertos genes.

**activador** Secuencia de DNA situada en el sentido 5' en un gen con el que se une la RNA polimerasa con el fin de iniciar la transcripción del DNA en mRNA.

**adenina** Una de las cuatro bases de DNA (abrev.: A).

**adenovirus** Virus de RNA bicatenario que a veces se emplea en terapia génica.

**afinidad** Potencia de unión de un anticuerpo con un antígeno (una baja afinidad indica una mala unión; una afinidad elevada indica una unión precisa).

**alelo** Abreviatura convencional de «alelomorfo». Se refiere a las diferentes formas, o secuencias de DNA, que puede tener un gen en una población.

**aminoácidos** Los principales bloques de construcción de los polipéptidos. Cada uno de los 20 aminoácidos está codificado por uno o varios codones de mRNA.

**amniocentesis temprana** Amniocentesis llevada a cabo aproximadamente 12-14 semanas después de la fecha de la última regla.

**amniocentesis** Técnica de diagnóstico prenatal en la cual se obtiene una pequeña cantidad de líquido amniótico por vía transabdominal unas 16 semanas después de la fecha de la última regla. Permite analizar las células fetales para detectar algunas enfermedades genéticas.

**amniocito** Célula fetal presente en el líquido amniótico.

**anafase** Una de las fases de la división celular, en la cual las cromátides hermanas se separan y se desplazan hacia los lados opuestos de la célula.

**análogo de base** Sustancia que puede imitar el comportamiento químico de una de las cuatro bases de DNA. Los análogos de base son un tipo de mutágeno.

**aneuploide** Trastorno en el cual el número de cromosomas no es un múltiplo de 23, como en la trisomía y la monosomía. Compárese con **euploide**. (n.: aneuploidía).

**anomalías cromosómicas** Uno de los principales grupos de enfermedades genéticas, consistentes en alteraciones observables al microscopio del número o la estructura de los cromosomas.

**anticipación** Característica de las genealogías en las cuales una enfermedad aparece en edades más tempranas o con una mayor gravedad en las generaciones más recientes.

**anticodón** Secuencia de DNA de tres nucleótidos en una molécula de tRNA que experimenta emparejamiento de bases complementarias con un codón de mRNA.

**anticuerpo** Molécula producida por células plasmáticas, los anticuerpos se unen a los antígenos invasores.

**antígeno leucocitario humano (HLA)** Antigua denominación del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC).

**antígeno** Molécula que provoca la formación de anticuerpos (de «*antibody generator*», generador de anticuerpos).

**apoptosis** Muerte celular programada.

**asa de cromatina** Unidad de torsión de DNA consistente en un grupo de solenoides. Cada asa tiene aproximadamente 100kb.

**ascendencia** El origen de los ancestros de un individuo; normalmente se usa en referencia al origen geográfico de los ancestros de una persona.

**asesoramiento genético** Transmisión de información sobre enfermedades genéticas (riesgos, evolución espontánea y tratamiento) a los pacientes y sus familias.

**asociación** Aparición concomitante de dos rasgos o sucesos con mayor frecuencia que la que se esperaría por causalidad.

**autoinmunidad** Condición en la cual el sistema inmunitario de una persona ataca las propias células.

**autorradiografía** Imagen producida exponiendo una sustancia radiomarcada, como puede ser una sonda, a una película



radiográfica (usada, p. ej., para detectar RFLP y realizar hibridación *in situ*).

**autosomas** Los 22 pares de cromosomas excluyendo los cromosomas sexuales (X e Y).

**bacteriófago** Virus que infecta bacterias. En la tecnología del DNA recombinante, los bacteriófagos se emplean como vectores para transportar secuencias de DNA insertadas.

**bandas** (1) Áreas visiblemente oscurecidas de las autoradiografías que representan la ubicación de los alelos en un gel. (2) Áreas oscuras y claras alternas visibles en los cromosomas después del uso de determinados tipos de tinción.

**bandeo C** Tipo de tinción cromosómica que pone de relieve la heterocromatina constitutiva que se encuentra en los centrómeros y sus proximidades.

**bandeo cromosómico** Proceso de aplicar tinciones específicas a los cromosomas con el fin de obtener patrones de bandas característicos (ejemplo: bandeo G).

**bandeo de alta resolución** Bandeo cromosómico que utiliza cromosomas en profase o prometáfase, que están más extendidos que los cromosomas en metafase y, por tanto, dan lugar a más bandas y a una mayor resolución.

**bandeo inverso (bandeo R)** Técnica de bandeo cromosómico en la cual los cromosomas se calientan en un amortiguador fosfato; produce bandas oscuras y claras que forman patrones inversos a los producidos por el bandeo G.

**bandeo por quinacrina (bandeo Q)** Técnica de tinción cromosómica en la cual se añade un colorante fluorocromo (compuesto de quinacrina) a los cromosomas, que a continuación se observan al microscopio de fluorescencia.

**base** Una de las cuatro sustancias nitrogenadas (adenina, citosina, guanina o timina) que componen parte de la molécula de DNA. Las combinaciones de las bases especifican secuencias de aminoácidos.

**benigno** Describe una neoplasia (tumor) que no invade el tejido circundante ni se metastatiza en otras partes del cuerpo. Compárese con **maligno**.

**bivalente** Par de cromosomas homólogos intercalados que se observa en la profase I de la meiosis. Sinónimo de **tétrada**.

**burbuja de replicación** Estructura de replicación que se da en múltiples ubicaciones de un cromosoma, permitiendo que la replicación avance con más rapidez.

**cadena ligera** Componente estructural principal de la molécula de anticuerpos, consistente en una cadena  $\kappa$  o  $\lambda$ . La cadena ligera tiene un peso molecular inferior al del otro componente principal, la cadena pesada.

**cadena pesada** Componente estructural principal de una molécula de anticuerpo, con un peso molecular más elevado que el otro componente principal, la cadena ligera. Hay cinco tipos principales de cadenas pesadas en el ser humano:  $\gamma$ ,  $\mu$ ,  $\alpha$ ,  $\delta$  y  $\epsilon$ .

**cambio de clase** Proceso en el cual las cadenas pesadas de linfocitos B cambian de una clase, o **isotipo**, a otra (p. ej., IgM a IgG).

**candidato posicional** Método de mapeo génico en el cual se emplea el análisis de ligamiento para definir la situación aproximada de un gen. A continuación se evalúan los genes candidatos de la región para conocer su posible papel en la etiología del rasgo o la enfermedad analizada.

**caperuza 5'** Nucleótido de guanina modificado químicamente que se añade al extremo 5' de una molécula creciente de mRNA.

**captura de exones** Método para aislar exones en un fragmento de DNA genómico utilizando un sistema celular *in vitro* para segmentar los intrones artificialmente.

**carcinogénesis** Proceso de desarrollo del cáncer.

**carcinógeno** Sustancia que puede producir cáncer (adj.: cancerígeno).

**cariotipo espectral** Imagen cromosómica (cariotipo) en la cual se utilizan combinaciones de sondas fluorescentes con cámaras especiales y software de procesamiento de la imagen de tal manera que cada cromosoma tiene un color especial.

**cariotipo** Imagen de los cromosomas ordenados según su longitud.

**caso inicial** Véase **probando**.

**catalizador** Sustancia que aumenta la velocidad de una reacción química. Las enzimas son un ejemplo de catalizador.

**cdNA** DNA complementario, formado mediante la transcripción inversa del mRNA purificado de un grupo de células. Este tipo de DNA corresponde únicamente a secuencia codificante (exones).

**cebador** Secuencia de oligonucleótidos situada a ambos lados del DNA que se amplificará mediante la **reacción en cadena** de la polimerasa.

**célula madre embrionaria** Células, presentes en los embriones, que tienen el potencial de convertirse en cualquier tipo celular (pluripotencia).

**célula plasmática** Linfocito B maduro capaz de secretar anticuerpos.

**célula presentadora de antígenos** Célula que ingiere cuerpos extraños, los digiere y luego muestra los antígenos extraños en su superficie celular para que los reconozcan los linfocitos T.

**célula somática** Célula que no pertenece a la línea germinal que origina los gametos. En los humanos, la mayoría de las células somáticas son diploides.

**células de empaquetamiento o auxiliares** Células en las que se colocan virus con replicación deficiente para que los mecanismos replicadores de la célula de empaquetamiento puedan producir copias víricas.

**células de memoria** Clase de células B de unión de alta afinidad que permanecen en el cuerpo después del final de una respuesta inmunitaria; ofrecen una respuesta relativamente rápida de alta afinidad en caso de un segundo encuentro con el mismo antígeno.

**células hijas** Células que se originan en la división de una célula progenitora.



**centimorgan (cM)** Unidad de medida de la frecuencia de recombinación entre dos loci, también denominado **unidad cartográfica**. Un cM corresponde a una frecuencia de recombinación del 1%.

**centríolo** Estructura celular que ayuda a separar los cromosomas durante la meiosis y la mitosis.

**centro de inactivación del cromosoma X** Punto del cromosoma X a partir del cual se transmite la señal de inactivación del cromosoma X (incluye el gen *XIST*).

**centrómero** Región cromosómica que separa los dos brazos; los centrómeros son los sitios de unión de las fibras fusiformes durante la división celular.

**ciclinas** Proteínas que interactúan con **quinasas dependientes de la ciclina** específicas para regular el ciclo celular en fases concretas.

**ciclo celular** Secuencia alternante de mitosis e interfase.

**cigoto** Óvulo fertilizado diploide.

**quinasas dependientes de la ciclina** Enzimas que forman complejos con **ciclinas** específicas para fosforilar proteínas reguladoras (como pRb) en etapas específicas del ciclo celular.

**citocina** Factor de crecimiento que hace que las células proliferen (ejemplo: interleucinas).

**citocinesis** División citoplásmica que tiene lugar durante la mitosis y la meiosis.

**citogenética** Estudio de los cromosomas y sus anomalías. Combina la citología, el estudio de las células, y la genética.

**citometría de flujo** Técnica que permite clasificar individualmente los cromosomas.

**citosina** Una de las cuatro bases de DNA (abrev.: C).

**clastógeno** Sustancia que puede inducir **rotura cromosómica** (ejemplo: radiación).

**clon** (1) Serie de fragmentos idénticos de DNA creados mediante técnicas de DNA recombinante. (2) Células idénticas que descienden de un único antepasado común.

**clonación funcional** Método de aislamiento génico en el cual un gen con un producto proteínico de función conocida se evalúa como **gen candidato** responsable de un rasgo o enfermedad.

**clonación posicional** Aislamiento y clonación de un gen patológico después de determinar su ubicación física aproximada; el producto génico se determina después. Anteriormente denominada «genética inversa».

**coactivador** Tipo de **factor de transcripción** específico que se une a **activadores** y al complejo del **factor de transcripción** general para regular la transcripción de genes específicos.

**código genético** Combinaciones de codones de mRNA que especifican aminoácidos individuales.

**codominante** Alelos que se expresan ambos cuando se dan juntos en el estado heterocigótico (ejemplo: alelos A y B del sistema de grupos sanguíneos ABO).

**codón finalizador** Tripletes de bases de mRNA que especifican el punto en el que cesa la traducción del mRNA.

**codón** Grupo de tres bases de mRNA, cada una de la cuales especifica un aminoácido traducida.

**coeficiente de correlación intraclase** Medida estadística que varía entre -1 y 1 y especifica el grado de similitud de dos cantidades en una muestra o población.

**coeficiente de parentesco** Estadística que mide la proporción de los genes comunes de dos individuos que descienden de un antepasado común.

**coeficiente de selección** Medida numérica del grado de selección natural contra un genotipo concreto, que normalmente se mide en tanto que el número de descendientes de los individuos que presentan el genotipo, en comparación con otros genotipos del locus. Un coeficiente de cero indica que no hay selección contra un genotipo y un coeficiente de uno indica que el genotipo es mortal.

**cofactores** Sustancias que interactúan con enzimas para producir reacciones químicas, como diversos procesos metabólicos (ejemplos: oligoelementos alimentarios, vitaminas).

**cola poli(A)** Adición de varios nucleótidos de adenina al extremo 3' de un transcripto de mRNA primario.

**colcemida o colchicina** Veneno que interfiere con la formación del uso mitótico y que detiene las células en la metafase, lo que permite discernirlas fácilmente al microscopio.

**compensación de la dosis** Situación en la cual, como consecuencia de la inactivación de un cromosoma X, la cantidad de producto génico codificado por el cromosoma X es aproximadamente igual en las mujeres que en los hombres.

**complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase I** Glucoproteína membranaria presente en las superficies de casi todas las células que presenta el antígeno para que sea reconocido por los linfocitos T citotóxicos. Compárese con el MHC de clase II.

**complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase II** Glucoproteína membranaria, presente en las superficies de las células presentadoras de antígenos, que presenta el antígeno para que sea reconocido por los linfocitos T auxiliares.

**concepto multiimpacto (multi-hit) de la carcinogénesis** Principio según el cual la mayoría de los tumores tienen su origen en una serie de errores, o «impactos», que se producen en una célula.

**Concordante** Se refiere a dos individuos que tienen el mismo rasgo (p. ej., los gemelos homocigóticos pueden ser concordantes para una enfermedad como la diabetes). Compárese con **discordante**. (n.: concordancia).

**congénito** Presente en el nacimiento.

**consanguinidad** Emparejamiento de individuos emparentados (adj.: consanguíneo).

**conservación** Preservación de secuencias de DNA muy similares en diferentes organismos; normalmente, las secuencias conservadas se encuentran en genes funcionales.

**conservado** Véase **conservación**.

**constitucional o constitutivo** Perteneciente al DNA de las células normales del cuerpo, normalmente empleado en contraste con el DNA tumoral.



**cordocentesis** Véase muestra percutánea de sangre del cordón umbilical (PUBS).

**corpúsculo de Barr** Cromosoma X inactivo, visible en forma de una masa de cromatina densamente coloreada en las células somáticas de las mujeres normales. También denominado cromatina sexual.

**corpúsculo polar** Célula producida durante la ovogénesis que tiene núcleo pero muy poco citoplasma.

**correlación genotipo-fenotipo** Relación entre los diferentes genotipos posibles (esto es, alelos diferentes) en un locus y en el fenotipo del individuo. Debido a la heterogeneidad alélica, los diferentes alelos de un locus pueden producir una expresión más o menos grave de un fenotipo patológico (p. ej., mutaciones de sentido erróneo o finalizadoras).

**cósmido** Híbrido de fago y plásmido capaz de aceptar insertos de DNA más grandes (de hasta 40-50 kb) que los fagos o los plásmidos.

**cribado cuádruple** Es posible realizar una prueba de detección del síndrome de Down, y de otros trastornos del feto, en el suero materno durante el embarazo. El cribado cuádruple analiza los valores séricos maternos de estríol no conjugado, gonadotropina coriónica humana, inhibina A y  $\alpha$ -fetoproteína sérica materna.

**cribado genético** Realización de pruebas a gran escala en poblaciones definidas para identificar a los individuos que presentan un mayor riesgo de tener un gen causante de enfermedad.

**cribado neonatal ampliado** Véase cribado neonatal.

**cribado neonatal** Realización de pruebas de detección de una enfermedad, como la PKU, que es detectable poco después del nacimiento, en la población de recién nacidos. El cribado neonatal ampliado es el uso de técnicas como la espectrometría de masas en tándem que permite detectar un mayor número de trastornos en la población neonatal.

**cribado poblacional** Realización de pruebas a gran escala para detectar una enfermedad.

**cromátides hermanas** Las dos hebras idénticas de un cromosoma duplicado, unidas por un único centrómero.

**cromatina sexual** Véase corpúsculo de Barr.

**cromatina** Combinación de proteínas (p. ej., histonas) y ácidos nucleicos que componen los cromosomas.

**cromosoma anular** Cromosoma estructural formado anormalmente cuando se pierden los dos extremos de un cromosoma y los nuevos extremos se fusionan.

**cromosoma artificial bacteriano (BAC)** Plásmido recombinante insertado en bacterias que sirven como vector de clonación capaz de aceptar insertos de DNA de entre 20 y 200 kb.

**cromosoma artificial de levadura (YAC)** Cromosoma de levadura sintetizado capaz de transportar un gran inserto de DNA (de hasta 1.000 kb).

**cromosoma artificial del bacteriófago P1 (PAC)** Vector de clonación que consiste en el bacteriófago P1 y se inserta en un plásmido; acepta insertos de DNA de hasta 100 kb.

**cromosoma artificial humano** Cromosoma sintético consistente en un centrómero y en telómeros artificiales y un inserto de DNA humano que puede tener entre 5 y 10 Mb.

**cromosoma derivativo** Cromosoma que se ha alterado como consecuencia de una translocación [ejemplo: derivativo 9, o der(9)].

**cromosoma Filadelfia** Translocación recíproca entre los brazos largos de los cromosomas 9 y 22 en células somáticas; produce leucemia mieloide crónica.

**cromosoma** Estructura en forma de hebra (literalmente, «cuerpo coloreado») consistente de cromatina. Los genes están dispuestos a lo largo de cromosomas.

**cromosomas sexuales** Los cromosomas X e Y en los humanos. Compárese con autosomas.

**cruce** Emparejamiento entre organismos en estudios genéticos.

**cuadro de Punnett** Tabla que especifica los genotipos que pueden surgir de los gametos aportados por una pareja de individuos.

**cuasidominante** Patrón de herencia que parece autosómico dominante pero que en realidad es autosómico recesivo. Normalmente se debe a un emparejamiento entre un homocigoto afectado y un heterocigoto.

**chips de DNA** Véase micromatrices.

**deformación** Alteración de la forma o la posición de una parte corporal formada normalmente debido a fuerzas mecánicas (ejemplo: secuencia de oligohidramnios).

**deleción** Pérdida de material cromosómico. Puede ser terminal o intersticial. Compárese con duplicación.

**deleción intersticial** Deleción que elimina parte del interior del cromosoma.

**deleción terminal** Deleción que elimina parte del cromosoma, incluyendo un telómero.

**deriva genética** Proceso evolutivo en el cual se modifican las frecuencias génicas como consecuencia de fluctuaciones aleatorias en la transmisión de genes de una generación a la siguiente. La deriva es mayor en poblaciones más pequeñas.

**descondensador de cromatina** Elemento regulador capaz de descondensar o «abrir» regiones de cromatina.

**desequilibrio de ligamiento** Asociación no aleatoria de alelos de loci ligados en las poblaciones. Compárese con equilibrio de ligamiento.

**destino celular** Ubicación y función de las células, programadas durante el desarrollo embrionario.

**diagnóstico del corpúsculo polar** Técnica de diagnóstico prenatal en la cual el DNA de un corpúsculo polar se somete a una amplificación mediante PCR y se analiza con métodos moleculares.

**diagnóstico directo** Forma de diagnóstico de enfermedades basada en el DNA en la cual se examina la mutación directamente. Compárese con diagnóstico indirecto.

**diagnóstico genético preimplantacional (DGP)** Tipo de prueba genética en el cual se comprueba la presencia de anomalías



cromosómicas (normalmente mediante FISH) o mutaciones monogénicas (mediante amplificación del DNA con PCR) en una o dos células obtenidas de un embrión en sus etapas iniciales (creado mediante fertilización *in vitro*).

**diagnóstico indirecto** Forma de diagnóstico indirecto en la cual la mutación causante de enfermedad no se observa directamente; normalmente hace referencia al diagnóstico mediante marcadores ligados. Compárese con **diagnóstico directo**.

**diagnóstico prenatal** Identificación de una enfermedad en un feto o embrión.

**diagnóstico presintomático** Identificación de una enfermedad antes de que el fenotipo sea clínicamente observable.

**Dicigótico** Tipo de gemelización en el cual cada gemelo proviene de la fertilización de un óvulo diferente. Es sinónimo de gemelo bivitellino. Compárese con **monocigótico**.

**digestión por enzimas de restricción** Proceso durante el cual el DNA se expone a una enzima de restricción, que lo segmenta en fragmentos de restricción.

**diploide** Que tiene dos copias del mismo cromosoma. En los humanos, el número diploide es 46. Compárese con haploide, poliploide.

**Discordante** Se refiere a dos individuos que no tienen el mismo rasgo. Compárese con **concordante** (n.: discordancia).

**dismorfología** Estudio del desarrollo físico anormal.

**disomía uniparental** Condición en la cual las dos copias de un cromosoma derivan de un único progenitor y del otro no deriva ninguna copia. Puede ser una **heterodisomía** o una **isodisomía**.

**dispermia** Fertilización de un único óvulo por dos espermatozoides.

**displasia** Defecto en el cual las células están organizadas de manera anormal en el tejido (ejemplo: displasia ósea).

**disrupción dirigida** Inactivación de un gen específico, que no se expresa.

**disrupción** Anomalía morfológica que tiene su origen en la alteración de un proceso de desarrollo por lo demás normal (p. ej., reducción de las extremidades por mala vascularización).

**división ecuacional** Segundo ciclo principal de la meiosis: la meiosis II. Compárese con **reducción división**.

**DNA (ácido desoxirribonucleico)** Molécula de doble hélice que consiste en una estructura de azúcar-fosfato y cuatro bases nitrogenadas (A, C, G y T). Las bases de DNA codifican **RNA mensajero** (mRNA), que a su vez codifica secuencias de aminoácidos.

**DNA de copia única** Secuencias de DNA que aparecen una única vez en el genoma. Compárese con **DNA repetitivo**.

**DNA polimerasa** Enzima que interviene en la replicación y la reparación del DNA.

**DNA recombinante** Molécula de DNA cuyos componentes derivan de más de una molécula progenitora (p. ej., un inserto de DNA humano situado en un vector plásmido).

**DNA repetitivo disperso** Clase de secuencias de DNA repetidas en la cual hay repeticiones simples repetidas por todo el genoma. Compárese con **repetición en tándem**.

**DNA repetitivo** Secuencias de DNA que están presentes en múltiples copias en el genoma. Pueden estar dispersas o repetidas en tándem.

**DNA satélite** Parte del DNA que difiere lo bastante en las bases que la componen para formar una banda distinta en una centrifugación en gradiente de cloruro de cesio; normalmente contiene secuencias de DNA altamente repetitivas.

**DNA  $\alpha$ -satélite** Tipo de secuencia de DNA repetida presente cerca de los centrómeros.

**doble hélice** La forma de «escalera retorcida» de la molécula de DNA bicatenario.

**dominante negativo** Tipo de mutación en la cual el producto proteínico alterado de un heterocigoto forma un complejo con el producto proteínico normal producido por el gen normal homólogo y lo desactiva.

**Dominante** Alelo que se expresa del mismo modo en una copia simple (heterocigotos) que en una copia doble (homocigotos). Compárese con **recesivo**.

**duplicación** Presencia de una copia adicional de material cromosómico. Compárese con **deleción**.

**ecografía** Técnica para la visualización fetal en la cual se transmiten ondas sonoras a través del feto y sus patrones de reflexión se muestran en un monitor.

**efecto fundador** Gran alteración de las frecuencias génicas que se produce cuando una pequeña población «fundadora», que contiene una variación genética limitada, deriva de una población mayor. El efecto fundador puede considerarse un caso especial de **deriva genética**.

**electroforesis de proteínas** Técnica en la cual se identifican las variaciones de los aminoácidos en función de las diferencias de la carga que causan una movilidad diferente de los polipéptidos a través de un medio cargado eléctricamente.

**electroforesis en gel de campo pulsante** Tipo de electroforesis adecuada para fragmentos de DNA relativamente grandes; el fragmento se desplaza por un gel alternando pulsos eléctricos en campos situados en un ángulo de 90° entre sí.

**electroforesis en gradiente desnaturizante (DGGE)** Método de detección de mutaciones en el cual fragmentos de DNA se someten a electroforesis en un gel que contiene un factor desnaturizante variable, como la temperatura.

**electroforesis** Técnica en la cual se colocan moléculas cargadas en un medio y se exponen a un campo eléctrico, lo que les hace migrar a través del medio a diferentes velocidades en función de la carga, la longitud u otros atributos.

**elementos móviles** Secuencias de DNA que son capaces de insertarse (o insertar copias de sí mismas) en otras ubicaciones del genoma.

**emparejamiento aleatorio** Véase **panmixia**.

**emparejamiento de bases complementarias** Proceso fundamental en el cual la adenosina se empareja únicamente con la timina y la guanina se empareja únicamente con la citosina. A veces denominado también **emparejamiento de Watson-Crick**.



**emparejamiento erróneo** Presencia en una cadena de DNA bicatenario de una base que no es complementaria a la base correspondiente de la otra cadena.

**emparejamiento no informativo** Emparejamiento en el cual no puede determinarse la fase de ligamiento.

**endocitosis** Proceso en el cual las moléculas son transportadas al interior de las células.

**endonucleasa de restricción** Enzima bacteriana que segmenta el DNA en una secuencia de DNA específica (sitio de restricción).

**enfermedad por inmunodeficiencia primaria** Trastorno del sistema inmunitario que está causado directamente por defectos (normalmente genéticos) de los componentes o células del sistema inmunitario.

**enfermedad por inmunodeficiencia secundaria** Trastorno del sistema inmunitario que se debe a un agente o defecto originado fuera del sistema inmunitario (p. ej., infección, radiación, fármacos).

**enfermedad por inmunodeficiencia** Clase de enfermedad caracterizada por insuficiencias de la respuesta inmunitaria (ejemplo: inmunodeficiencia combinada grave).

**enrollamiento del DNA** Formación de estructuras enrolladas en el DNA; a veces permite la interacción de varios elementos reguladores.

**entrecruzamiento desigual** Entrecruzamiento entre secuencias de DNA alineadas incorrectamente; produce **deleciones** o **duplicaciones** de material genético.

**entrecruzamiento** Intercambio de material genético entre cromosomas homólogos durante la meiosis (también se produce en contadas ocasiones durante la mitosis); produce **recombinación**.

**equilibrio de ligamiento** Ausencia de asociación preferencial de los alelos de loci ligados. Compárese con **desequilibrio de ligamiento**.

**equilibrio mutación-selección** Estado en el cual la velocidad de eliminación de un alelo en una población (debido a la selección natural) es igual a la velocidad de introducción del alelo en la población (debido a mutación). El equilibrio mutación-selección puede predecir la **frecuencia génica** de un alelo en una población.

**eritroblasto** Glóbulo rojo nucleado; precursor de un eritrocito.

**eritrocito** Glóbulo rojo.

**escáner genómico** Método de mapeo génico en el cual se estudian marcadores de la totalidad del genoma humano en busca de ligamiento con un fenotipo patológico.

**especificación del eje** Definición, durante el desarrollo embrionario, de los principales ejes del embrión: ventral/dorsal y anterior/posterior.

**especificidad** Porcentaje de los individuos no afectados identificados correctamente por una prueba (**verdaderos negativos**). Compárese con **sensibilidad**.

**espectrometría de masas en tándem** Forma de espectrometría de masas en la cual se emplean dos espectrómetros:

el primero separa las moléculas en función de la masa y el segundo evalúa la masa y la carga de las moléculas una vez fragmentadas.

**espectrometría de masas** Análisis del cociente de la masa por la carga de las moléculas; puede emplearse para secuenciar el DNA y detectar mutaciones.

**espermátide** Una de las cuatro células haploides formadas a partir de un espermatocono primario durante la espermatogénesis. Las espermátides maduras son espermatozoides.

**espermatocono primario** Célula descendiente diploide de un espermatocono, que experimenta meiosis I para producir espermatoconos secundarios.

**espermatocono secundario** Célula que contiene 23 cromosomas bicatenarios, producidos a partir de un espermatocono primario después de la meiosis I en el varón.

**espermatogénesis** Proceso de formación de gametos varones.

**espermatogonia** Células progenitoras de la línea germinal diploides de las que derivan los espermatozoides.

**esporádico** Se refiere a la aparición de una enfermedad en una familia sin patrón de transmisión genética aparente (con frecuencia es el resultado de una mutación nueva).

**estimación de máxima verosimilitud** Procedimiento estadístico en el cual se estiman las verosimilitudes de varios valores paramétricos y luego se comparan para determinar cuál es la mayor. Se emplea, por ejemplo, en la evaluación de las puntuaciones LOD para determinar qué frecuencia de recombinación es la más probable.

**estudios de asociación genómica (GWAS)** Diseño de estudio en el cual se comparan frecuencias alélicas de un gran número de loci (normalmente, **polimorfismos de nucleótido simple**, SNP) en casos con una enfermedad y controles no afectados. Los SNP que revelan grandes diferencias de frecuencia entre los casos y los controles probablemente están situados en los genes responsables de la enfermedad o cerca de los mismos.

**etiqueta de secuencia expresada o secuencia expresada única (EST, *expressed sequence tag*)** Varios cientos de pares de bases de secuencia conocida de cDNA, flanqueados por cebadores de PCR. Dado que derivan de genotecas de cDNA, estas secuencias representan partes de genes expresados.

**eucariotas** Organismos cuyas células tienen núcleos verdaderos.

**eucromatina** Cromatina de coloración clara durante la interfase que tiende a ser activa en la transcripción. Compárese con **heterocromatina**.

**eugenesia** Uso de la crianza controlada para aumentar la prevalencia de rasgos genéticos «deseables» (eugenesia positiva) y reducir la prevalencia de los «rasgos indeseables» (eugenesia negativa).

**euploide** Se refiere a las células cuyo número de cromosomas es un múltiplo de 23 (en los humanos). (n.: euploidía).

**exones** Partes de los genes que codifican aminoácidos y se conservan después de la segmentación del transcripto de mRNA primario. Compárese con **intrón**.



**expresión ectópica** Expresión de un producto génico en una ubicación o un tipo de tejido anormales.

**expresión variable** Rasgo en el cual el mismo genotipo puede producir fenotipos de gravedad o expresión variable (ejemplo: neurofibromatosis de tipo 1).

**extensión de cebadores** Parte del proceso de la reacción en cadena de la polimerasa, en la cual la DNA polimerasa extiende la secuencia de DNA desde un cebador de oligonucleótidos.

**factor de crecimiento** Sustancia capaz de estimular la proliferación celular.

**factor de transcripción específico** Clase de factores de transcripción que sólo activa genes concretos en momentos específicos.

**factor de transcripción general** Clase de factores de transcripción necesarios para la transcripción de todos los genes estructurales.

**factor de transcripción** Proteína que se une al DNA para modificar y regular la transcripción.

**fagocito** Célula que ingiere partículas extrañas.

**falso negativo** Resultado de una prueba que determina erróneamente que un individuo afectado no está afectado por la enfermedad en cuestión. Compárese con **falso positivo**.

**falso positivo** Resultado de una prueba que determina erróneamente que un individuo no afectado está afectado por la enfermedad en cuestión. Compárese con **falso negativo**.

**fallo meiótico** Meiosis anormal en la cual se produce un gameto diploide en lugar del gameto haploide normal.

**familia Alu** Grupo principal de secuencias de DNA repetidas dispersas.

**familia génica** Grupo de genes que tienen una secuencia de DNA similar y han evolucionado a partir de un gen ancestral común; pueden estar situados en la misma región cromosómica o no.

**farmacogenética** Estudio de la variación genética en la respuesta a los fármacos.

**farmacogenómica** Estudio de la variación genética en la respuesta a los fármacos, utilizando los datos de numerosos genes de todo el genoma (compárese con **farmacogenética**).

**fase de ligamiento** Ordenamiento de los alelos de loci ligados en los cromosomas.

**fenocopia** Fenotipo que parece el producido por un gen específico pero que está causado por un factor distinto, normalmente no genético.

**fenotipo** Características observadas de un individuo, producidas por la interacción de los genes y el ambiente.

**fertilización *in vitro*** Procedimiento en el cual la fertilización de un óvulo por un espermatozoide tiene lugar en el laboratorio. A continuación, el embrión se implanta en el útero de la madre.

**$\alpha$ -fetoproteína** Proteína similar a la albúmina producida por el feto. El valor de  $\alpha$ -fetoproteína es elevado en los embarazos

con defectos del tubo neural y puede ser bajo en los embarazos con síndrome de Down.

**$\alpha$ -fetoproteína sérica materna (MSAFP)** Fetoproteína  $\alpha$  presente en el suero de las mujeres embarazadas; se emplea en el cribado prenatal para detectar trastornos fetales como defectos del tubo neural y síndrome de Down.

**fetoscopía** Técnica de visualización fetal en la cual se inserta un endoscopio a través de la pared abdominal. Se utiliza a veces en el diagnóstico prenatal.

**fiber FISH** Véase hibridación fluorescente *in situ* en fibras de DNA.

**fibra fusiforme** Una de las hebras microtubulares que forman el huso de una célula.

**fibrilina** Componente del tejido conectivo; las mutaciones del gen de la fibrilina pueden causar síndrome de Marfan.

**flujo génico** Intercambio de genes entre diferentes poblaciones.

**formación de patrón** Ordenamiento espacial de las células diferenciadas para formar tejidos y órganos durante el desarrollo embrionario.

**fosforilación** Adición de un grupo fosfato a una molécula.

**fragmento de restricción** Fragmento de DNA que ha sido segmentado por una endonucleasa de restricción.

**frecuencia de recombinación** Porcentaje de meiosis en las cuales se observan recombinaciones entre dos loci. Se emplea para calcular las distancias genéticas entre loci. Véase también centimorgan.

**frecuencia del genotipo** Fracción de los individuos de una población que tienen un genotipo específico.

**frecuencia génica** En una población, fracción de cromosomas que contienen un gen específico.

**gameto** Célula germinal haploide (espermatozoide y óvulo).

**gametogénesis** Proceso de formación de los gametos.

**ganancia de función** Clase de mutaciones que resulta en un producto proteínico que aumenta en cantidad o tiene una función nueva. Compárese con **pérdida de función**.

**gastrulación** Fase embrionaria en la cual las células de la blástula se ordenan para formar la estructura de tres capas consistente en endodermo, mesodermo y ectodermo.

**gen candidato** Gen que, en función de sus propiedades conocidas o su producto proteico, se cree es el gen causante de una enfermedad genética específica.

**gen de fusión** Gen que se origina de la combinación de dos genes o de partes de dos genes.

**gen modificador** Gen que altera la expresión de un gen de otro locus.

**gen principal** Locus único responsable de un rasgo (a veces contrastado con un componente poligénico).

**gen** Unidad fundamental de la herencia.

**genealogía** Diagrama que describe las relaciones de parentesco de una familia, el sexo, el estado de enfermedad y otros atributos.



**genes de mantenimiento** Genes cuyos productos proteínicos son necesarios para el mantenimiento o metabolismo celular. Debido a su papel fundamental en la vida de la célula, los genes de mantenimiento son activos transcripcionalmente en todas las células.

**genes estructurales** Genes que codifican productos proteínicos.

**genética molecular** Estudio de la estructura y el funcionamiento de los genes en el nivel molecular.

**genética poblacional** Rama de la genética que trata de la variación genética y la evolución genética de las poblaciones.

**genoma** La totalidad del DNA de un organismo.

**genoteca de cDNA** Conjunto de segmentos de DNA complementario (cDNA) clonado en vehículos como fagos o plásmidos. Compárese con *genoteca genómica*.

**genoteca específica de un cromosoma** Grupo de fragmentos de DNA de un único cromosoma.

**genoteca genómica** Conjunto de fragmentos de DNA de la totalidad del genoma de un organismo. Incluye cDNA así como DNA no codificante. Compárese con *genoteca de cDNA*.

**genotipo** Constitución alélica de un individuo en un locus.

**Giemsa** Tipo de tinción que produce bandas G en los cromosomas.

**globina** Componente principal de la molécula de hemoglobina. La globina también está presente en la molécula de la mioglobina de los vertebrados.

**grupo sanguíneo** Moléculas presentes en las superficies de los eritrocitos, algunas de las cuales (ABO y Rh) determinan la compatibilidad de las transfusiones sanguíneas.

**guanina** Una de las cuatro bases de DNA (abrev.: G).

**guanosina difosfato (GDP)** Forma parcialmente desfosforilada del guanosina trifosfato.

**guanosina trifosfato (GTP)** Molécula necesaria para la síntesis de los enlaces peptídicos durante la traducción.

**haploide** Se refiere a las células que tienen una copia de cada cromosoma, el estado típico de los gametos. En los humanos, el número haploide es 23.

**Haploinsuficiencia** Describe la situación en la cual el 50% del valor normal de la expresión génica (esto es, en un heterocigoto) no es suficiente para el funcionamiento normal.

**haplotipo** Constitución alélica de múltiples loci en un único cromosoma. Derivado de «genotipo haploide».

**hebra codificante** En una molécula de DNA bicatenario, es la hebra a partir de la cual no se transcribe el mRNA. Debido al emparejamiento de bases complementarias, la hebra codificante tiene una secuencia idéntica al mRNA transcrito (con la excepción de que el mRNA contiene uracilo en lugar de timina). Véase *hebra no codificante*.

**hebra no codificante** En una molécula de DNA bicatenario, es la hebra a partir de la cual se transcribe el mRNA. Véase *hebra codificante*.

**hemicigótico** Se refiere a un gen que está presente en una única copia (*bemi* = «mitad»). En la mayoría de los casos se refiere a genes del único cromosoma X de los varones, aunque puede aludir a otros genes en estado haploide, como los genes homólogos a una región suprimida de un cromosoma.

**hemo** Componente que contiene hierro de la molécula de hemoglobina; se une al oxígeno.

**heredabilidad** Fracción de la varianza poblacional de un rasgo que puede atribuirse a factores genéticos.

**heterocigoto compuesto** Individuo que es heterocigótico para dos mutaciones causantes de enfermedad diferentes en un locus. Compárese con *homocigoto*. Los heterocigotos compuestos para mutaciones de enfermedades recesivas suelen estar afectados por el trastorno.

**heterocigoto manifiesto** Individuo heterocigótico para un rasgo recesivo que sin embargo muestra ese rasgo. En la mayoría de los casos se emplea para describir a las mujeres que son heterocigóticas para un rasgo ligado al cromosoma X y muestran ese rasgo.

**heterocigoto** Individuo que tiene dos alelos diferentes en un locus. Compárese con *homocigoto*.

**heterocromatina constitutiva** Heterocromatina que consiste en DNA satélite; está situada cerca de los centrómeros y en los brazos cortos de los cromosomas acrocéntricos.

**heterocromatina** Cromatina de coloración oscura que normalmente permanece inactiva en la transcripción y consiste sobre todo en DNA repetitivo. Compárese con *eucromatina*.

**heterodisomía** Presencia en una célula de dos cromosomas derivados de un único progenitor y ninguno del otro progenitor (disomía). En la heterodisomía, los dos cromosomas son los cromosomas homólogos no idénticos. Compárese con *isodisomía*.

**heterogeneidad alélica** Describe las condiciones en las cuales diferentes alelos de un locus pueden producir una expresión variable de una enfermedad. En función de la definición fenotípica, la heterogeneidad alélica puede causar dos enfermedades distintas, como en la distrofia muscular de Duchenne y de Becker.

**heterogeneidad de locus** Describe las enfermedades en las cuales mutaciones de diferentes loci pueden producir el mismo fenotipo patológico (ejemplos: osteogénesis imperfecta; retinitis pigmentosa).

**heteromorfismo** Variación en la apariencia microscópica de un cromosoma.

**heteroplasmia** Existencia de secuencias de DNA divergentes en un locus dentro de una única célula. Se observa con frecuencia en los genes mitocondriales.

**heterotetrámero** Molécula consistente de cuatro (*tetra*) subunidades, de las cuales al menos una difiere de las otras. Compárese con *homotetrámero*.

**hibridación de células somáticas** Técnica de mapeo génico físico en la cual se fusionan células somáticas de dos especies diferentes y se permite que experimenten división celular. Los cromosomas de una especie se pierden selectivamente, lo



que da lugar a clones con sólo uno o varios cromosomas de una de las especies.

**hibridación fluorescente *in situ* (FISH)** Técnica citogenética molecular en la cual se hibridan sondas marcadas con cromosomas y luego se visualizan al microscopio de fluorescencia.

**hibridación fluorescente *in situ* en fibras de DNA (*fiber FISH*)** Versión de la técnica de la FISH en la cual se hibridan sondas fluorescentes con cromosomas en interfase que han sido manipulados para extender las fibras de cromatina, lo que permite visualizarlas a alta resolución y mapearlas.

**hibridación genómica comparada (CGH)** Técnica en la cual una mezcla de DNA de un tejido de prueba (p. ej., un tumor) y un control normal se marcan de manera diferente, se mezclan y se hibridan con cromosomas normales en metafase o con una micromatriz o *microarray* (*array* GCH). Las diferencias del color revelan las pérdidas o duplicaciones cromosómicas en el DNA de prueba.

**hibridación *in situ*** Técnica de mapeo génico molecular en la cual se hibridan sondas marcadas con cromosomas en metafase tintados y luego se exponen a una radiografía para ver su posición.

**hipermutación somática** Aumento extremo de la tasa de mutación de las células somáticas; se observa en los linfocitos B cuando alcanzan una afinidad de unión elevada para un antígeno extraño.

**hipótesis de Lyon** Propuesta (ahora verificada) de que en cada célula somática del embrión normal de sexo femenino un cromosoma X se inactiva al azar (lionización).

**histona** Centro proteínico en torno al cual se enrolla el DNA en un cromosoma.

**holándrico** Se refiere a la herencia ligada al cromosoma Y; transmisión de padre a hijo exclusivamente.

**homeodominio** Parte que se une al DNA de las proteínas de los factores de transcripción que intervienen en el desarrollo embrionario.

**homocigoto** Individuo en el cual los dos alelos de un locus son iguales. Compárese con **heterocigoto**.

**homólogo** (1) Se refiere a las secuencias de DNA o aminoácidos que son muy similares entre sí. (2) Describe los cromosomas que se emparejan durante la meiosis, uno derivado del padre del individuo y el otro de la madre.

**homólogos** Cromosomas que son homólogos.

**homotetrámero** Molécula consistente en cuatro (*tetra*) subunidades idénticas. Compárese con **heterotetrámero**.

**impronta genómica (*genomic imprinting*)** Describe el proceso en el cual el material genético se expresa de manera diferente cuando se hereda de la madre a cuando se hereda del padre.

**inactivación del cromosoma X** Proceso en el cual los genes de un cromosoma X de cada célula del embrión de sexo femenino se inactivan transcripcionalmente.

**incesto** Emparejamiento de individuos emparentados, normalmente familiares de primer grado.

**independencia** Principio, invocado con frecuencia en el análisis estadístico, que indica que la aparición de un suceso no afecta a la probabilidad de la aparición de otro (adj.: independiente).

**inducción** Influencia o determinación del desarrollo de un grupo de células por parte de un segundo grupo de células.

**inestabilidad genómica** Condición anormal en la cual se produce un aumento sustancial de las mutaciones en todo el genoma. Puede darse, por ejemplo, cuando un sistema de reparación del DNA está inactivo.

**influido por el sexo** Rasgo cuya expresión está modificada por el sexo del individuo.

**ingeniería genética** Alteración de los genes; normalmente implica técnicas de DNA recombinante.

**inhibidor tumoral** Gen cuyo producto ayuda a controlar el crecimiento y la proliferación celular; las mutaciones de los inhibidores tumorales pueden provocar cáncer (ejemplo: gen del retinoblastoma, *RB1*).

**inhibidores de las cinasas dependientes de la ciclina** Proteínas que inactivan las cinasas dependientes de la ciclina. Muchos de ellos son inhibidores tumorales (ejemplos: p16, p21).

**inmunogenética** Estudio de la base genética del sistema inmunitario.

**inmunoglobulina** Receptor presente en las superficies de las células B. Cuando es secretada en la circulación por células B maduras convertidas en células plasmáticas, las inmunoglobulinas se denominan anticuerpos.

**inserto** Secuencia de DNA que se introduce en un vector, como puede ser un plásmido o un cósmido, utilizando técnicas de DNA recombinante.

**interacción gen-ambiente** Efecto fenotípico muto de un gen y un factor ambiental que es mayor al efecto simple de cualquiera de los factores solo (ejemplo: el efecto de la deficiencia de  $\alpha_1$ -antitripsina y el consumo de cigarrillos en el enfisema pulmonar).

**intercambio de cromátides hermanas** Entrecruzamiento entre cromátides hermanas; puede darse en las cromátides hermanas de una tétrada durante la meiosis o entre las cromátides hermanas de un cromosoma somático duplicado.

**interfase** Parte del ciclo celular que alterna con la meiosis o la mitosis (división celular). El DNA se replica y repara durante esta fase.

**intrón** Secuencia de DNA situada entre dos exones. Se transcribe en mRNA primario, pero se segmenta en la formación del transcrito de mRNA maduro.

**inversión paracéntrica** Inversión que no incluye el centrómero.

**inversión pericéntrica** Inversión que incluye el centrómero.

**inversión** Reordenamiento estructural de un cromosoma en el cual se producen dos roturas, seguidas de la reinserción del segmento cromosómico, pero en orden inverso. Puede ser



paracéntrica o pericéntrica. Véase también **inversión paracéntrica** e **inversión pericéntrica**.

**islas CG** Secuencias CG no metiladas que se encuentran cerca de los extremos 5' de muchos genes.

**isocromosoma** Reordenamiento cromosómico estructural causado por la división de un cromosoma a lo largo de un eje perpendicular al eje habitual de división; da lugar a cromosomas con dos brazos cortos o dos brazos largos.

**isodisomía** Presencia en una célula de dos cromosomas idénticos derivados de un único progenitor y ninguno del otro progenitor. Compárese con **heterodisomía**.

**isotipo** Clases de moléculas de inmunoglobulina (p. ej., IgA, IgE, IgG), determinadas por el tipo de cadena pesada presente en la molécula.

**kilobase (kb)** Mil pares de bases de DNA.

**knockout** Modelo animal en el que se ha inactivado un gen específico.

**lentivirus** Tipo de **retrovirus** que puede introducirse en las células que no se dividen.

**ligado al cromosoma X** Se refiere a los genes situados en el cromosoma X.

**ligado al sexo** Rasgo causado por genes de los cromosomas sexuales (X o Y).

**ligamiento** Describe dos loci que están situados tan cerca en el mismo cromosoma que su frecuencia de recombinación es inferior al 50%.

**limitado por el sexo** Rasgo que sólo se expresa en un sexo.

**LINE (elementos dispersos largos)** Clase de DNA repetido disperso en la cual cada repetición es relativamente larga, de hasta 7kb. Compárese con **SINE**.

**línea germinal** Células responsables de la producción de gametos.

**línea primitiva** Estructura formada durante la gastrulación de los mamíferos, consistente en un engrosamiento de tejido epiblastico en torno al eje anterior/posterior.

**linfocito B (también, célula B)** Componente del sistema inmunitario adquirido que produce anticuerpos.

**linfocito citolítico natural** Tipo de linfocito que interviene en la primera fase de defensa frente a los microbios extraños y los tumores y que no está restringido por el MHC.

**linfocito T auxiliar** Tipo de linfocito T cuyos receptores se unen a un complejo de molécula del MHC de clase II y péptido extraño en las superficies de las células presentadoras de antígenos. Forma parte del sistema inmunitario celular.

**linfocito T citotóxico** Tipo de linfocito T que destruye una célula cuando ésta presenta un complejo de molécula de MHC de clase I y péptido extraño. Forma parte del sistema inmunitario celular.

**linfocito T o célula T** Componente del sistema inmunitario adquirido cuyos receptores se unen a un complejo de molécula del MHC y antígeno extraño. Hay dos clases principales de linfocitos T, los linfocitos T auxiliares y los linfocitos T citotóxicos.

**liposoma** Cuerpo lipídico que a veces se emplea como vector para la terapia génica en células somáticas.

**locus** Ubicación cromosómica de un gen específico (pl.: loci).

**LOD score (puntuación LOD)** Logaritmo común del cociente de la verosimilitud del ligamiento en una fracción de recombinación específica por la verosimilitud de que no haya ningún ligamiento.

**macrófago** Tipo de **fagocito** que ingiere microbios extraños y los despliega en su superficie para que sean reconocidos por los receptores de células T.

**maduración de afinidad** Fase del desarrollo de las células B en la cual la célula experimenta **hipermutación somática** de tal manera que se forman algunas células capaces de lograr una unión de alta afinidad con los péptidos de un patógeno.

**malformación** Defecto morfológico primario resultante de un proceso de desarrollo intrínsecamente anormal (ejemplo: **polidactilia**).

**maligno** Describe un tumor capaz de invadir el tejido circundante y metastatizar en otros lugares del cuerpo. Compárese con **benigno**.

**mapa de cóntigos** Mapa físico de una región de cromosomas construido aislando segmentos de DNA (contiguos) superpuestos.

**mapeo de híbridos de radiación** Técnica que emplea radiación ionizante para descomponer los cromosomas humanos en pequeños fragmentos que luego se hibridan con cromosomas de roedores. La distancia física entre los loci se calcula evaluando la frecuencia en que dos loci aparecen juntos en el mismo cromosoma humano.

**mapeo de la dosis** Técnica para mapear genes en la cual el producto génico excesivo o deficiente se correlaciona con una duplicación o una delección cromosómica.

**mapeo físico** Determinación de las distancias físicas entre los genes mediante técnicas citogenéticas y moleculares. Compárese con **mapeo genético**, en el cual se calculan las frecuencias de recombinación.

**mapeo génico** Ordenamiento de los genes en los cromosomas en función de su frecuencia de recombinación. Compárese con **mapeo físico**.

**mapeo multipunto** Tipo de mapeo genético en el cual se calculan simultáneamente las frecuencias de recombinación de tres loci o más.

**marcadores** Polimorfismos, como pueden ser RFLP, VNTR, repeticiones microsatélites y grupos sanguíneos, que están ligados a un locus patológico.

**medicina personalizada** Método de asistencia médica en el cual se diseña un tratamiento específicamente para el paciente individual. En genética, el objetivo es incorporar el perfil genético del paciente en las decisiones diagnósticas y terapéuticas.

**megabase (Mb)** Un millón de pares de bases.

**meiosis** Proceso de división celular en el cual se forman gametos haploides a partir de células germinales diploides.



**mendeliano** Relativo a Gregor Mendel; describe un rasgo atribuible a un único gen.

**mesénquima** Tejido que forma tejidos conectivos y vasos linfáticos y sanguíneos durante el desarrollo embrionario.

**metacéntrico** Cromosoma en el cual el centrómero está situado aproximadamente en el centro del brazo cromosómico.

**metafase** Fase de la mitosis y la meiosis en la cual los cromosomas homólogos se disponen a lo largo del plano ecuatorial, o plano metafásico, de la célula. En la fase mitótica, los cromosomas están condensados al máximo y son visibles con más facilidad.

**metástasis** Extensión de células malignas de un lugar del cuerpo a otro (v.: metastatizar).

**metilación** Unión de grupos metilos; en genética, se refiere especialmente a la adición de grupos metilos a las bases de citosina, que da lugar a 5-metilcitosina. La metilación está correlacionada con una menor transcripción génica.

**método de las parejas de hermanos afectados (*affected sib-pair*)** Método de análisis de ligamiento en el cual se evalúa a una pareja de hermanos afectados por una enfermedad para determinar hasta qué punto tienen los mismos alelos en diversos loci marcadores. Si los alelos coinciden con una frecuencia mucho mayor que el 50% esperado, es indicio de ligamiento de la enfermedad y el marcador.

**método del didesoxi** Técnica para secuenciar DNA en la cual se incorporan didesoxinucleótidos, que terminan la replicación, en las hebras de DNA.

**métodos de locus de rasgo cuantitativo** Métodos para encontrar genes (locus de rasgo cuantitativo [LRC]) subyacentes a rasgos multifactoriales complejos.

**microdelección** Delección cromosómica demasiado pequeña para ser visible al microscopio (ejemplos: síndrome de Di-George; síndrome de Prader-Willi). Véase también síndrome de genes contiguos.

**micromatrices** Disposición de un gran número de secuencias de DNA, como oligonucleótidos consistentes en secuencias normales y mutadas, en portaobjetos de vidrio o chips de silicona (chips de DNA). Estos oligonucleótidos pueden hibridarse con DNA marcado de sujetos para comprobar la presencia de variantes de secuencias, secuenciar el DNA o analizar los patrones de expresión génica.

**microsatélite** Tipo de DNA satélite que consiste en pequeñas unidades repetidas (normalmente, de 2, 3, 4 o 5 pb) que aparecen en tándem.

**minisatélite** Tipo de DNA satélite que consiste en unidades de repeticiones en tándem de entre 20 y 70 pb de longitud cada una. La variación del número de repeticiones de microsatélites es la base de los polimorfismos VNTR.

**mitocondrias** Orgánulos citoplásmicos que son importantes en la respiración celular. Las mitocondrias tienen su propio DNA especial.

**mitosis** Proceso de división celular en el cual se producen dos células descendientes idénticas a partir de una única célula progenitora. Compárese con meiosis.

**modelo de dos impactos (*two-hit*)** Modelo de carcinogénesis en el cual las dos copias de un gen deben estar alteradas para que se forme una neoplasia.

**modificación postraducciona** Diversos tipos de adiciones y alteraciones de un polipéptido que tienen lugar después de que el transcripto de mRNA maduro se haya traducido en un polipéptido (p. ej., hidroxilación, glucosilación, fragmentación de partes del polipéptido).

**molécula coestimuladora** Molécula de superficie celular que participa en la unión de receptores de células T a complejos MHC-antígeno.

**molécula de adhesión celular** Molécula de superficie celular que participa en la interacción de las células T y sus dianas.

**monocigótico** Describe una pareja de gemelos en la cual los dos miembros proceden de un único cigoto. Es sinónimo de gemelo idéntico. Compárese con dicigótico.

**monoclonal** Se refiere a un grupo de células formado por un único clon (esto es, todas las células derivan de una misma célula ancestral).

**monogénico** Describe un rasgo de un único gen, o mendeliano.

**monosomía** Condición aneuploide en la cual un cromosoma específico está presente en una sola copia, con lo que el individuo tiene un total de 45 cromosomas.

**morfogénesis** Proceso de desarrollo de una célula, un órgano o un organismo.

**mosaicismo confinado a la placenta** Forma de mosaicismo que se observa en la placenta pero no en el feto.

**mosaico de línea germinal** Tipo de mosaico en el cual la línea germinal de un individuo contiene un alelo ausente en las células somáticas.

**mosaico tisular** Mosaico en el cual el mosaicismo está confinado únicamente a tejidos específicos del cuerpo.

**mosaico** Existencia de dos o más líneas celulares genéticamente distintas en un individuo.

**motivos de unión al DNA** Porciones de factores de transcripción que les permiten interactuar con secuencias específicas del DNA (ejemplos: motivo hélice-asa-hélice, motivo del dedo de cinc).

**muestreo de vellosidades coriónicas (CVS) o biopsia corial (BC)** Técnica de diagnóstico prenatal en la cual se aspira una pequeña muestra de vellosidades coriónicas. Normalmente se realiza a las 10-12 semanas de gestación.

**muestreo percutáneo de sangre del cordón umbilical (PUBS)** Técnica de diagnóstico prenatal en la cual se obtiene sangre fetal mediante la punción del cordón umbilical. También denominado cordocentesis.

**multifactorial** Describe los rasgos o enfermedades que son producto de las interacciones de múltiples factores genéticos y ambientales (ejemplo: defectos del tubo neural).

**mutación del marco de lectura** Alteración del DNA en la cual tiene lugar una duplicación o delección que no es un múltiplo de tres pares de bases.



**mutación del sitio de corte y empalme (*splicing*)** Alteraciones de la secuencia de DNA en sitios donantes o receptores o en los sitios de consenso que hay en sus proximidades. Produce un corte y empalme (*splicing*) de intrones alterado, de manera que se suprimen partes de exones o se incluyen partes de intrones en el transcrito de mRNA maduro.

**mutación espontánea** Mutación que no está causada por un factor exógeno conocido. Compárese con **mutación inducida**.

**mutación finalizadora** Tipo de mutación en el cual se produce un codón finalizador de mRNA, lo que da lugar a la finalización prematura de la traducción, o su eliminación, y a la producción de un producto proteínico prolongado. Compárese con **mutación de sentido erróneo**.

**mutación inducida** Mutación causada por un factor exógeno, como la radiación. Compárese con **mutación espontánea**.

**mutación nueva** Alteración de la secuencia de DNA que aparece por primera vez en una familia por causa de una mutación en las células germinales de uno de los progenitores.

**mutación puntual** (1) En genética molecular, la alteración de un único nucleótido en un nucleótido diferente. (2) En genética clásica, una alteración de una secuencia de DNA demasiado pequeña para detectarse al microscopio óptico.

**mutación** Alteración de la secuencia de DNA.

**mutágeno** Sustancia que causa una mutación.

**neoplasia o tumor** Grupo de células que se caracterizan por su proliferación no regulada (pueden ser benignos o malignos).

**neurofibromina** Producto proteínico del gen de la neurofibromatosis de tipo 1.

**neurulación** Formación del tubo neural durante el desarrollo embrionario.

**no dirigismo** Describe el método de asesoramiento genético en el cual se da información a una familia y se deja que sea ésta la que tome las decisiones reproductivas.

**no disyunción** Fracaso de cromosomas homólogos (en la mitosis o la meiosis I) o cromátides hermanas (en la meiosis II) a la hora de separarse correctamente en células descendientes diferentes. Puede producir aneuploidía.

**nucleosoma** Unidad estructural de la cromatina en la cual de 140 a 150 pb de DNA se enrollan alrededor de una unidad central de ocho moléculas de histona.

**nucleótido** Unidad básica de DNA o RNA consistente en una desoxirribosa (o ribosa en el caso del RNA), un grupo fosfato y una base nitrogenada.

**número variable de repeticiones en tándem (VNTR)** Tipo de polimorfismo creado por variaciones del número de repeticiones minisatélites en una región definida.

**oligonucleótido específico de alelos** Secuencia breve de DNA, normalmente de entre 18 y 20 nucleótidos, que puede hibridar con secuencias de DNA causantes de enfermedad o normales. Se emplea en el diagnóstico directo de las mutaciones.

**oligonucleótido** Secuencia de DNA consistente en un pequeño número de bases de nucleótidos.

**oncogén** Gen que puede transformar las células a un estado altamente proliferativo y causar cáncer.

**Organogenia** Formación de los órganos durante el desarrollo embrionario.

**origen de la replicación** Punto en el cual empieza la replicación en una hebra de DNA; en los eucariotas, cada cromosoma tiene numerosos orígenes de la replicación.

**ovocito primario** Producto diploide de un ovogonio. Todos los ovocitos primarios se producen en la mujer durante el desarrollo prenatal; experimentan meiosis I para producir ovocitos secundarios cuando se inicia la ovulación.

**ovocito secundario** Célula que contiene 23 cromosomas bicatenarios, producidos a partir de un ovocito primario después de la meiosis I en la mujer.

**ovogénesis** Proceso mediante el cual se producen los óvulos.

**ovogonio** Célula progenitora de la línea germinal diploide de la que derivan los óvulos.

**palíndromo** Secuencia de DNA cuya secuencia complementaria es la misma si se lee hacia atrás (p. ej., 5'-AATGCC-CATT-3').

**panmixia** Describe una población en la cual los individuos se emparejan al azar en lo referente a un genotipo específico.

**par de bases (pb)** Unidad de bases de DNA complementarias en una molécula de DNA bicatenario (A-T o C-G).

**parálogo** Dentro de una especie, miembro de un conjunto de genes homólogos (ejemplo: *HOXA13* y *HOXD13*).

**pb** Abreviatura de par de bases.

**penetrancia dependiente de la edad** Describe los fenotipos patológicos que tienen una mayor probabilidad de aparecer a medida que aumenta la edad del individuo con el genotipo de riesgo (ejemplos: enfermedad de Huntington, cáncer de mama familiar).

**penetrancia** Probabilidad de expresar un fenotipo, suponiendo que el individuo haya heredado un genotipo predisponente. Si esta probabilidad es inferior a 1,0, se dice que el genotipo de la enfermedad tiene una penetrancia reducida o incompleta.

**pérdida de función** Clase de mutación en la cual la alteración produce un producto proteínico no funcional. Compárese con **ganancia de función**.

**pérdida de heterocigosidad** Describe uno o varios loci en los cuales una delección u otro proceso ha convertido un locus heterocigótico en homocigótico o hemicigótico.

**Perfil de DNA** Serie de polimorfismos de DNA (normalmente, VNTR o microsatélites) tipados en un individuo. Dado que estos polimorfismos son muy variables, los genotipos combinados son útiles en la identificación de individuos con propósitos forenses.

**pirimidina** Las bases (citosina y timina en el DNA; citosina y uracilo en el RNA) que están formadas por anillos simples de carbono y nitrógeno. Compárese con **purina**.



**plan corporal** Patrón y disposición de los segmentos corporales durante el desarrollo embrionario.

**plano ecuatorial** Centro del huso de la célula, a lo largo del cual se disponen los cromosomas homólogos durante la metafase.

**plantilla** Hebra de DNA que sirve de modelo para la replicación de una nueva hebra. También hace referencia a la hebra de DNA a partir de la cual se transcribe el mRNA.

**plásmido** Molécula circular de DNA bicatenario presente en las bacterias; es capaz de replicarse de manera independiente. Los plásmidos se utilizan con frecuencia como vectores de clonación en las técnicas de DNA recombinante.

**pleiotropía** Describe los genes que tienen múltiples efectos fenotípicos (ejemplos: síndrome de Marfan, fibrosis quística). (adj.: pleiotrópico)

**pluripotencia** Capacidad de una célula de desarrollarse en más de un tipo de célula madura diferenciada.

**polaridad** Dirección (p. ej., definición de anterior y posterior en la especificación del eje).

**poligénico** Describe un rasgo causado por los efectos aditivos combinados de múltiples genes.

**polimorfismo de conformación monocatenaria (SSCP)** Técnica para detectar variaciones en la secuencia de DNA pasando fragmentos de DNA monocatenarios por un gel no desnaturizante; los fragmentos con una estructura secundaria (conformación) diferente debido a variación de la secuencia migran a distintas velocidades.

**polimorfismo de la longitud de fragmentos de restricción (RFLP)** Variaciones de la secuencia de DNA en las poblaciones, detectadas digiriendo el DNA con una endonucleasa de restricción, sometiendo a electroforesis los fragmentos de restricción resultantes, transfiriendo los fragmentos a un medio sólido (transferencia) e hibridando el DNA en la transferencia con una sonda marcada.

**polimorfismo por repeticiones cortas en tándem (STRP)** Secuencia de DNA que contiene múltiples secuencias cortas repetidas, una tras otra. Estas secuencias son polimórficas porque el número de repeticiones varía de un individuo a otro.

**polimorfismo por repeticiones de microsatélites** Tipo de variación genética en las poblaciones consistente en diferentes números de unidades de repeticiones de microsatélites en un locus. También denominados polimorfismos por repeticiones cortas en tándem (STRP).

**polimorfismo** Locus en el cual dos alelos o más tienen frecuencias génicas superiores a 0,01 en una población. Cuando no se cumple este criterio, el locus es monomórfico.

**polimorfismos de nucleótido simple (SNP)** Polimorfismos producidos por la variación de un único nucleótido. Compárese con microsatélites y VNTR.

**polimorfismos de restricción (RSP)** Variación de la secuencia de DNA causada por la presencia o ausencia de un sitio de restricción. Este tipo de polimorfismo es la base de la mayoría de los RFLP tradicionales.

**Polipéptido** Serie de aminoácidos ligados por enlaces peptídicos.

**poliploidía** Anomalía cromosómica en la cual el número de cromosomas de una célula es un múltiplo de 23 pero mayor que el número diploide (son ejemplos la triploidía [69 cromosomas en el ser humano] y la tetraploidía [92 cromosomas en el ser humano]).

**portador obligado** Individuo del que se sabe tiene un gen causante de enfermedad (normalmente según el estudio de la genealogía) pero que puede presentar el fenotipo de la enfermedad o no.

**portador** Persona que tiene una copia de un gen causante de enfermedad pero no expresa la enfermedad. Normalmente, el término se utiliza en referencia a los heterocigotos de un gen de una enfermedad recesiva.

**potenciador** Secuencia reguladora de DNA que interactúa con factores de transcripción específicos para aumentar la transcripción de genes. Compárese con silenciador.

**principio de Hardy-Weinberg** Especifica una relación de equilibrio entre las frecuencias génicas y las frecuencias del genotipo en las poblaciones.

**probabilidad condicional** Probabilidad de que tenga lugar un suceso, teniendo en cuenta que ya se ha producido otro suceso. Las probabilidades condicionales se emplean, por ejemplo, en el teorema de Bayes.

**probabilidad conjunta** Probabilidad de que se produzcan dos sucesos.

**probabilidad posterior** En el análisis bayesiano, la probabilidad final de un suceso después de tener en cuenta las probabilidades previa, condicional y conjunta.

**probabilidad previa** En el análisis bayesiano, probabilidad de que tenga lugar un suceso, calculada antes de la incorporación de cualquier información adicional, como por ejemplo una prueba bioquímica de detección de portadores.

**probabilidad** Proporción de las veces que tiene lugar un suceso específico en una serie de ensayos.

**probando** La primera persona de una genealogía en la que se identifica clínicamente la enfermedad en cuestión. Es sinónimo de propósito y caso inicial.

**profase** Primera etapa de la mitosis y la meiosis.

**propósito** Véase probando.

**proteincinasa** Enzima que fosforila los residuos de serina, treonina o tirosina en las proteínas.

**protooncogén** Gen cuyo producto proteínico está implicado en la regulación del crecimiento celular. Cuando sufre una alteración, el protooncogén puede convertirse en un oncogén causante de cáncer.

**prueba de truncamiento de proteínas** Prueba de detección de mutaciones en la cual el producto proteínico codificado se traduce de manera artificial para revelar la presencia de mutaciones causantes de truncamiento (p. ej., mutaciones finalizadoras o del marco de lectura).



**prueba genética** Análisis del DNA, el RNA o las proteínas para comprobar la presencia de diferencias que pudieran causar una enfermedad genética.

**pseudogén** Gen con una secuencia muy similar a la de otro gen o genes pero que las mutaciones han vuelto inactivo en la transcripción o la traducción.

**pseudomosaicismo** Indicio falso de mosaicismo fetal causado por un artefacto del cultivo celular.

**punto caliente (*hotspot*) de recombinación** Región cromosómica en la cual hay una frecuencia de recombinación elevada.

**punto de rotura** Ubicación en un cromosoma en la cual se ha producido una translocación.

**purina** Las dos bases de DNA (y RNA), adenina y guanina, que están formadas por anillos dobles de carbono y nitrógeno. Compárese con **pirimidina**.

**quiasma** Situación de un entrecruzamiento entre dos cromosomas homólogos durante la meiosis.

**radiación ionizante** Tipo de emisión de energía capaz de separar los electrones de los átomos, produciendo así la formación de iones (ejemplo: rayos X).

**radiación no ionizante** Tipo de emisión de energía que no separa los electrones de los átomos pero puede alterar sus órbitas (ejemplo: radiación ultravioleta).

**rasgo cuantitativo** Característica que puede medirse en una escala continua (p. ej., altura, peso).

**raza** Agrupación de poblaciones humanas que puede basarse en el origen geográfico, la lengua u otros atributos. En la mayoría de los casos, las razas humanas han correspondido aproximadamente al origen continental.

**reacción cruzada** Unión de un anticuerpo a un antígeno distinto del que estimuló originalmente la formación de anticuerpos. Normalmente se trata de antígenos muy similares al antígeno generador de anticuerpos original.

**reacción en cadena de la polimerasa (PCR)** Técnica para amplificar un gran número de copias de una secuencia de DNA específica flanqueada por dos cebadores oligonucleótidos. El DNA se calienta y enfría alternativamente en presencia de DNA polimerasa y nucleótidos libres de manera que el segmento de DNA especificado se desnaturaliza, se hibrida con los cebadores y se extiende mediante la DNA polimerasa.

**receptor del factor de crecimiento** Estructura de las superficies celulares a la que pueden unirse los factores de crecimiento.

**receptor** Estructura de superficie celular que se une a partículas extracelulares.

**recesivo** Alelo que se expresa fenotípicamente sólo en estado homocigótico o hemicigótico. Cuando aparecen juntos en un heterocigoto, el alelo recesivo queda oculto por un alelo dominante. Compárese con **dominante**.

**recombinación somática** Intercambio de material genético entre cromosomas homólogos durante la mitosis en las células somáticas; es mucho más infrecuente que la recombinación somática.

**recombinación** Aparición en los descendientes de nuevas combinaciones de alelos resultantes de entrecruzamientos que se producen durante la meiosis de los progenitores.

**recombinasa** Enzima que ayuda a que se produzca una recombinación somática (especialmente importante en los linfocitos B y T).

**reducción división** Primera etapa de la meiosis (meiosis I), en la cual el número de cromosomas pasa de diploide a haploide.

**redundancia genética** Existencia de mecanismos o vías genéticas alternativos que pueden compensar la inactivación de un mecanismo o vía.

**región de control del locus** Secuencia de DNA situada en la región 5' de los complejos génicos de la globina que interviene en la regulación transcripcional.

**región pseudoautosómica** Extremo distal del brazo corto del cromosoma Y, que experimenta entrecruzamiento con el extremo distal del brazo corto del cromosoma X durante la meiosis en el varón.

**regla de la adición** Ley de probabilidad que dice que la probabilidad de que tenga lugar un suceso u otro se obtiene sumando las probabilidades de los dos sucesos, suponiendo que éstos se producen de manera independiente.

**regla de la multiplicación** Ley de probabilidad que afirma que la probabilidad de que se produzcan al mismo tiempo dos o más sucesos independientes puede obtenerse multiplicando las probabilidades individuales de cada suceso.

**reordenamientos subteloméricos** Alteraciones de los cromosomas, principalmente **deleciones** y **duplicaciones**, que tienen lugar cerca de los **telómeros** y pueden causar enfermedad genética.

**reparación de la escisión de nucleótidos** Tipo de reparación del DNA en la cual los grupos alterados de nucleótidos, como los dímeros de pirimidina, son eliminados y reemplazados por nucleótidos que funcionan correctamente.

**reparación del DNA** Proceso en el que se modifican los errores de la secuencia de DNA para representar la secuencia original.

**reparación del emparejamiento erróneo del DNA** Tipo de reparación del DNA en el cual se corrigen emparejamientos de nucleótidos erróneos (esto es, violaciones de la regla del emparejamiento de bases complementarias G-C, A-T) mediante enzimas especializadas.

**reparación del emparejamiento erróneo** Proceso de reparación del DNA en el cual se modifican los nucleótidos emparejados incorrectamente para que sean complementarios.

**repetición en tándem** Secuencias de DNA que aparecen en múltiples copias situadas directamente unas junto a otras. Compárese con **DNA repetitivo disperso**.

**repetición expandida** Tipo de mutación en el cual aumenta el número de una repetición de trinucleótidos en tándem (ejemplo: enfermedad de Huntington).

**replicación** Proceso en el que se duplica la molécula de DNA bicatenario.



**restricción por el MHC** Limitación de las funciones de la respuesta inmunitaria a las interacciones mediadas por el MHC (p. ej., la unión de los receptores de células T muestra restricción por el MHC porque necesita la presentación del antígeno por moléculas del MHC de clase I o de MHC de clase II).

**retrovirus** Tipo de virus de RNA que puede transcribir inversamente su RNA en DNA para su inserción en el genoma de una célula anfitriona; es útil como vector para la terapia génica.

**revisión** Corrección de los errores que se producen durante la replicación, la transcripción o la traducción.

**ribosoma** Sitio de la traducción del RNA mensajero maduro en secuencias de aminoácidos.

**ribozima** Molécula de mRNA que tiene una actividad catalítica. Algunas ribozimas pueden emplearse para segmentar mRNA en la terapia génica en células somáticas.

**riesgo de recurrencia** Probabilidad de que se dé otro hijo afectado en familias en las que ya ha habido uno o más hijos afectados.

**riesgo empírico** Estimación del riesgo basada en la observación directa de los datos.

**RNA de transferencia (tRNA)** Clase de RNA que ayuda a ensamblar una cadena de polipéptidos durante la traducción. La parte de anticodón del tRNA se une a un codón complementario de mRNA y el extremo 3' de la molécula de tRNA se fija a un aminoácido específico.

**RNA interferente o ribointerferencia (RNAi)** Método en el cual una secuencia de mRNA específica es reconocida y destruida por un complejo de proteínas que existe de manera natural en las células eucarióticas. La RNAi puede emplearse para bloquear la expresión de genes específicos o, en el contexto de la terapia génica, mutaciones de ganancia de sentido.

**RNA mensajero (mRNA)** Molécula de RNA que se forma a partir de la transcripción de DNA. Antes del corte y empalme (*splicing*) de los intrones, el mRNA se denomina **transcripto primario**; después, el **transcripto maduro** (o mRNA) se introduce en el citoplasma, donde se traduce en una secuencia de aminoácidos.

**RNA polimerasa** Enzima que se une a un sitio activador y sintetiza RNA mensajero a partir de una plantilla de DNA.

**RNA ribosómico (rRNA)** Junto con moléculas de proteína, compone el ribosoma.

**rotura cromosómica** Fractura de cromosomas; la rotura aumenta en presencia de clastógenos.

**roturas del DNA bicatenario** Tipo de rotura del DNA en el que ambas hebras se rompen en una ubicación específica.

**secuencia (anteriormente «anomalad»)** Defecto primario con alteraciones estructurales secundarias en el desarrollo (ejemplos: secuencia de oligohidramnios, secuencia de Pierre-Robin).

**secuencia de consenso** Secuencia que indica las bases de DNA más frecuentes en una región de interés. Las secuencias que se hallan cerca de los sitios **donantes** y **receptores** son un tipo de secuencia de consenso.

**secuencia de DNA** Orden de las bases de DNA en un cromosoma.

**secuencia de terminación** Secuencia de DNA que señala el cese de la transcripción.

**secuenciación automática del DNA** Técnicas de secuenciación del DNA en las cuales se emplean procedimientos automáticos como escaneo por láser guiado por ordenador para obtener resultados más rápidos y exactos.

**secuenciación capilar** Método de secuenciación de DNA en el cual el DNA migra a través de un delgado tubo capilar para separar los fragmentos de DNA de diferentes longitudes.

**segregación adyacente** Patrón de segregación meiótica en el cual el emparejamiento de cromosomas translocados da lugar a gametos desequilibrados. Compárese con **segregación alterna**.

**segregación alterna** Patrón de segregación meiótica en el cual el emparejamiento de cromosomas translocados da lugar a gametos equilibrados. Compárese con **segregación adyacente**.

**segregación replicativa** Se refiere a las alteraciones que experimentan las proporciones de los diferentes alelos de DNA mitocondrial durante la reproducción de las mitocondrias.

**segregación** Distribución de los genes de cromosomas homólogos en diferentes gametos durante la **meiosis**.

**selección directa de cDNA** Método de detección de exones en el cual un fragmento de DNA genómico insertado en un vector como puede ser un YAC se hibrida con cDNA; la hibridación y selección identifican las regiones del fragmento de DNA genómico que corresponden al cDNA (esto es, DNA que contiene exones).

**selección natural** Proceso evolutivo en el cual los individuos con genotipos favorables producen un número relativamente mayor de descendientes supervivientes.

**senescente** Envejecido (p. ej., una célula envejecida, o senescente).

**sensibilidad a la dosis** Trastorno en el cual la alteración de la concentración de un producto génico (p. ej., una **deleción** que da lugar a una reducción del 50% de la expresión o una **duplicación** que provoca una expresión del 150% del producto génico) causa una alteración sustancial de fenotipo (incluyendo enfermedad).

**sensibilidad** Porcentaje de los individuos afectados identificados correctamente por una prueba (verdaderos positivos). Compárese con **especificidad**.

**sentido erróneo o de cambio de sentido (missense)** Tipo de mutación que produce una variación en un único aminoácido del producto génico traducido. Compárese con **mutación finalizadora o terminadora (nonsense)**.

**silenciador** Secuencia de DNA que se une a factores de transcripción específicos para reducir o reprimir la actividad de ciertos genes. Compárese con **potenciador**.

**sinapsis** Emparejamiento de cromosomas homólogos durante la profase I de la **meiosis**.



**síndrome de genes contiguos** Enfermedad causada por la delección o duplicación de múltiples genes consecutivos. Véase también *microdelección*.

**síndrome de inestabilidad cromosómica** Enfermedades que se caracterizan por la presencia de grandes números de roturas o intercambios cromosómicos, como el *intercambio de cromátides hermanas* (ejemplo: síndrome de Bloom).

**síndrome** Patrón de múltiples malformaciones o defectos primarios que se deben en su totalidad a una única causa subyacente (ejemplos: síndrome de Down, síndrome de Marfan).

**SINE (elementos dispersos cortos)** Clase de DNA repetido disperso en la cual cada repetición es relativamente corta. Compárese con *LINE*.

**sintético** Describe dos loci situados en el mismo cromosoma; pueden estar ligados o no.

**sistema del complemento** Componente del sistema inmunitario, codificado por genes de la región del MHC de clase III, que puede destruir microorganismos invasores. El sistema del complemento también interactúa con otros componentes del sistema inmunitario, como los anticuerpos y los fagocitos.

**sistema inmunitario adquirido** Parte del sistema inmunitario que es capaz de alterar su secuencia de DNA para unirse a partículas extrañas con mayor eficacia. Incluye los componentes humoral y celular. Compárese con *sistema inmunitario congénito*.

**sistema inmunitario celular** Componente de células T del sistema inmunitario adquirido.

**sistema inmunitario congénito** Parte del sistema inmunitario que no modifica sus características para responder a las infecciones. Parte principal de la respuesta inmunitaria inicial. Compárese con *sistema inmunitario adquirido*.

**sistema inmunitario humoral** Componente de células B del sistema inmunitario adquirido, denominado humoral porque se secretan anticuerpos en la circulación.

**sitio de corte y empalme (*splicing*) alternativo** Variación de la ubicación de los sitios de corte y empalme (*splicing*) intrón-exón en algunos genes que permite que un gen produzca múltiples productos proteicos diferentes.

**sitio de corte y empalme (*splicing*) críptico** Sitio en el cual puede producirse un proceso de corte y empalme (*splicing*) intrón-exón cuando el sitio de corte y empalme (*splicing*) habitual está alterado.

**sitio de reconocimiento** Véase *sitio de restricción*.

**sitio de restricción** Secuencia de DNA segmentada por una endonucleasa de restricción específica.

**sitio donante** Secuencia GT que define el sitio de corte y empalme (*splicing*) en el extremo 5' de un intrón.

**sitio receptor** Secuencia AG que define el sitio de corte y empalme (*splicing*) en el extremo 3' de un intrón.

**sitios marcados únicos o sitios de secuencia identificada (STS, *single tagged sites*)** Secuencias de DNA de varios cientos de pares de bases flanqueadas por cebadores de PCR.

Se ha determinado su ubicación cromosómica, lo que los hace útiles como indicadores de las posiciones físicas en el genoma.

**solenioide** Estructura de DNA enrollado, que consiste en seis nucleosomas aproximadamente.

**sonda** En genética molecular, sustancia marcada, como puede ser un segmento de DNA, que se emplea para identificar un gen, un transcripto de DNA o un producto génico (normalmente mediante la hibridación de la sonda con la diana).

**submetacéntrico** Cromosoma cuyo centrómero está situado más cerca de un extremo del brazo cromosómico que del otro. Compárese con *metacéntrico* y *acrocentrico*.

**sustitución de pares de bases** Sustitución de un par de bases por otro. Es un tipo de mutación.

**sustitución silenciosa** Alteración de la secuencia de DNA que no cambia la secuencia de aminoácidos debido a la degeneración del código genético.

**técnica de Southern** Análisis de la expresión génica en el cual se hibrida el mRNA de una transferencia con una sonda marcada.

**telofase** La fase final principal de la mitosis y la meiosis, en la cual los cromosomas hijos se sitúan en los bordes opuestos de la célula y se forma un nuevo recubrimiento nuclear.

**telomerasa** Enzima transferasa que sustituye las secuencias de DNA de los télómeros durante la división celular.

**télómero** Punta de un cromosoma.

**teorema de Bayes** Procedimiento estadístico en el cual se emplean probabilidades previas y condicionales para deducir una estimación mejorada de la probabilidad o el riesgo.

**terapia antisentido** Tipo de terapia génica en células somáticas en la cual se sintetiza un oligonucleótido que puede hibridarse con una secuencia mutante de mRNA y bloquear su traducción a proteína.

**terapia génica en células somáticas** Terapia génica que altera las células somáticas pero no las células de la línea germinal. Compárese con *terapia génica en la línea germinal*.

**terapia génica en la línea germinal** Terapia génica que altera todas las células del cuerpo, incluyendo la línea germinal. Compárese con *terapia génica en células somáticas*.

**terapia génica** Inserción o alteración de genes para corregir una enfermedad.

**teratógeno** Sustancia ambiental que puede causar una anomalía congénita.

**teratología** Estudio de los factores ambientales que causan anomalías o malformaciones congénitas.

**tétrada** Conjunto de cuatro cromátides homólogos (dos cromátides hermanas de cada cromosoma homólogo) que se observa durante la profase I y la metafase I de la meiosis. Es sinónimo de *bivalente*.

**tetraploidía** Condición poliploide en la cual el individuo tiene cuatro copias de cada cromosoma en cada célula, con un total de 92 cromosomas.



**timina** Una de las cuatro bases de DNA (abrev.: T).

**traducción** Proceso en el cual se ensambla una secuencia de aminoácidos de acuerdo con el patrón especificado por el transcripto de mRNA maduro.

**transcripción** Proceso en el cual se sintetiza una secuencia de mRNA a partir de una plantilla de DNA.

**transcriptasa inversa** Enzima que transcribe RNA en DNA (de ahí «inversa»).

**transcripto maduro** Describe el mRNA después de la separación de los intrones. Antes del corte y empalme (*splicing*), el mRNA se denomina transcripto primario.

**transcripto primario** Molécula de mRNA directamente después de su transcripción a partir del DNA. El transcripto de mRNA maduro se forma a partir del transcripto primario cuando se separan los intrones.

**transducción de señal** Proceso en el cual se transmiten mensajes bioquímicos de la superficie celular al núcleo.

**transducción** Transferencia de DNA de una célula a otra mediante un vector como puede ser un plásmido o un bacteriófago.

**transfección** Transferencia de una secuencia de DNA a una célula.

**transferencia de Southern (también técnica de Southern)** Procedimiento de laboratorio en el cual fragmentos de DNA sometidos a electroforesis en un gel se transfieren a una membrana sólida como puede ser la nitrocelulosa. A continuación, el DNA puede hibridarse con una sonda marcada y exponerse a una radiografía (una autorradiografía).

**transformación** Conversión oncogénica de una célula normal al estado de crecimiento no regulado.

**transgénico** Se refiere a un organismo en el cual se ha introducido un gen de un organismo de otra especie (p. ej., un ratón transgénico podría contener un gen humano insertado).

**translocación recíproca** Translocación causada por roturas de dos cromosomas diferentes con un intercambio posterior de material. Los portadores de translocaciones recíprocas conservan el número normal de cromosomas y la cantidad normal de material cromosómico.

**translocación robertsoniana** Translocación en la cual los brazos largos de dos cromosomas acrocéntricos se fusionan en el centrómero; los brazos cortos de los dos cromosomas se pierden. El portador de la translocación tiene 45 cromosomas en lugar de 46, pero presenta un fenotipo normal porque los brazos cortos no contienen material genético esencial.

**translocación** Intercambio de material genético entre cromosomas no homólogos.

**transmisión independiente** Uno de los principios fundamentales de Mendel; dice que los alelos de loci diferentes se transmiten de manera independiente entre sí.

**transposón** Véase elemento móvil.

**trastorno o rasgo monogénico** Rasgo o enfermedad causada por un único gen. Compárese con poligénico y multifactorial.

**triploidía** Condición poliploide en la cual el individuo tiene tres copias de cada cromosoma en cada célula, con un total de 69 cromosomas.

**trisomía parcial** Anomalía cromosómica en la cual una parte del cromosoma está presente en tres copias; puede deberse a translocación recíproca o a entrecruzamiento desigual. Véase también **translocación recíproca**; y **entrecruzamiento**.

**trisomía** Condición aneuploide en la cual el individuo tiene una copia adicional de un cromosoma, con un total de 47 cromosomas en cada célula.

**tumor** Véase neoplasia.

**valor predictivo negativo** En el cribado de las enfermedades, porcentaje de los sujetos con un resultado negativo que realmente no tienen la enfermedad. Compárese con **valor predictivo positivo**.

**valor predictivo positivo** Porcentaje de los individuos identificados por una prueba como afectados por la enfermedad que realmente tienen la enfermedad. Compárese con **valor predictivo negativo**.

**variantes del número de copias (CNV)** Secuencias de DNA de 1.000 pb o más que están presentes en números variables en individuos diferentes.

**varianza** Medida estadística de la variación en una cantidad; se calcula en tanto que la suma de las diferencias al cuadrado respecto al valor medio.

**vector** Vehículo empleado para transportar un inserto de DNA (p. ej., fago, plásmido, cósmido, BAC o YAC).

**verdadero negativo** Individuo no afectado por una enfermedad identificado correctamente por una prueba. Véase también **especificidad**.

**verdadero positivo** Individuo afectado por una enfermedad identificado correctamente por una prueba. Véase también **sensibilidad**.

**verosimilitud** Estadística que mide la probabilidad de un suceso o una serie de sucesos.

**virus adenoasociado** Tipo de parvovirus que a veces se emplea como vector para la terapia génica en células somáticas.



## RESPUESTAS A LAS PREGUNTAS DE ESTUDIO

### CAPÍTULO 2

1. La secuencia de mRNA es: 5'-CAG AAG AAA AUU AAC AUC UAA-3' (recuérdese que la transcripción avanza por la hebra de DNA 3'-5', lo que permite que el mRNA se sintetice en dirección de 5' a 3'). Esta secuencia de mRNA se traduce en dirección de 5' a 3' para dar la siguiente secuencia de aminoácidos: Gln-Lys-Lys-Ile-Asn-Met-STOP.
2. El *genoma* es la suma total de nuestro material genético. Está compuesto de 23 pares de *chromosomas* nucleares y del *chromosoma* mitocondrial. Cada *chromosoma* contiene varios *genes*, la unidad básica de la herencia. Los genes están formados por uno o varios *exones*; los *exones* alternan con los intrones. Los *exones* codifican *codones* de mRNA, que constan de tres *nucleótidos* cada uno. Es importante recordar que los patrones de enrollamiento del DNA también producen una jerarquía: los *chromosomas* están compuestos de 100kb de asas de cromatina, que a su vez están formadas por solenoides. Cada solenoide contiene aproximadamente seis nucleosomas. Cada nucleosoma contiene unos 150 pb de DNA y puede contener también material codificante o no.
3. Aproximadamente el 55% del DNA humano está formado por secuencias repetitivas cuya función es en gran parte desconocida. El DNA de una única copia incluye genes que codifican proteínas, pero consiste mayormente de secuencias extragénicas e intrones que no codifican proteínas. Dado que las células individuales tienen funciones especializadas, la mayoría sólo producen un número limitado de productos proteínicos. Así, sólo un pequeño porcentaje del DNA codificante de la célula es transcripcionalmente activo en un momento determinado. Esta activación está controlada por elementos como factores de transcripción, potenciadores y activadores.
4. La mitosis es el proceso de división celular mediante el cual una célula diploide produce dos células hijas diploides. En la meiosis, una célula diploide produce células haploides (gametos). La meiosis da lugar a células haploides porque los centrómeros no se duplican en la meiosis I y porque no hay replicación de DNA en la interfase entre la meiosis I y la meiosis II. Otra diferencia entre la mitosis y la meiosis radica en que los *chromosomas* homólogos forman parejas e intercambian material (entrecruzamiento) durante la meiosis I. En la mitosis, los homólogos no se emparejan y el cruce es muy raro.

5. Cada división mitótica dobla el número de células del embrión en desarrollo. Así, el embrión pasa de 1 a 2, 4, 8 células, etc. Tras  $n$  divisiones celulares, hay  $2^n$  células. Por ejemplo, tras 10 divisiones, hay  $2^{10}$ , o 1.024, células. Queremos un valor de  $n$  que satisfaga la sencilla relación  $2^n = 10^{14}$ . Una manera de hallar la respuesta consiste simplemente en probar valores de  $n$  hasta que llegamos a  $10^{14}$ . Un método más elegante es usar los logaritmos comunes de ambos lados de la ecuación, lo que da  $n \log(2) = 14 \log(10)$ . Dado que el logaritmo común de 10 es 1, obtenemos la relación  $n = 14 / \log(2)$ . Así,  $n = 46,5$ . Este resultado, aproximadamente de 46 a 47 divisiones, sólo es un valor medio. Algunas líneas celulares se dividen más veces que otras y muchas células son reemplazadas cuando mueren.
6. Se producirán un total de 400 espermatozoides maduros y 100 óvulos maduros. Cada espermatocito primario produce cuatro espermatozoides maduros, y cada ovocito primario produce sólo un óvulo maduro (los otros productos de la meiosis son los corpúsculos polares, que degeneran).

### CAPÍTULO 3

1. La mutación 1 es una mutación finalizadora en el cuarto codón, que provoca la terminación prematura de la traducción. La mutación 2 es una mutación del marco de lectura en el tercer codón y la mutación 3 es una mutación de sentido erróneo (*missense*) en el segundo codón.
2. En general, las mutaciones transcripcionales reducen la producción de un producto génico, pero a menudo no la eliminan por completo. Normalmente, las mutaciones transcripcionales del gen de la  $\beta$ -globina producen  $\beta^+$ -talasemia, un trastorno en el cual tiene lugar cierta producción de cadenas de  $\beta$ -globina. La  $\beta^+$ -talasemia tiende a ser menos grave que la  $\beta^0$ -talasemia. Las mutaciones de sentido erróneo alteran un único aminoácido en una cadena de polipéptidos, y cuando se producen en la cadena de la  $\beta$ -globina pueden causar  $\beta^+$ -talasemia. (No obstante, tenga en cuenta que la drepanocitosis, que es relativamente grave, también tiene su origen en una mutación de sentido erróneo.) En cambio, las mutaciones del marco de lectura modifican muchos o todos los codones situados después del lugar de la mutación, por lo que puede alterarse un mayor número de aminoácidos. Los cambios del marco de lectura también producen un codón finalizador. Las mutaciones



finalizadoras dan lugar a polipéptidos truncados, que muchas veces son inútiles (especialmente si la mutación finalizadora se produce cerca del extremo 5' del gen, eliminando la mayor parte de la cadena de polipéptidos). Las mutaciones del donante y el receptor pueden eliminar exones enteros o partes importantes de ellos. Esta delección puede alterar sustancialmente la composición aminoacídica del polipéptido. Las mutaciones finalizadoras, del marco de lectura, del donante y del receptor tienden a producir  $\beta^0$ -talasemia, más grave, en la cual no hay cadenas de  $\beta$ -globina.

3. En los trastornos talasémicos, una de las cadenas de la globina  $\alpha$  o  $\beta$ , está presente en cantidades reducidas. La mayoría de las consecuencias perjudiciales están causadas por el exceso relativo de la cadena que se produce en cantidades normales. Si ambas cadenas están presentes en cantidades reducidas, puede haber un equilibrio aproximado entre las dos, lo que provoca una menor acumulación de cadenas sobrantes.
4. Los polimorfismos del sitio de restricción (RSP) son reflejo de la presencia o ausencia de un sitio de restricción. Así, sólo pueden tener dos alelos. Se detectan mediante el uso de tecnología de RFLP. Los VNTR también son un tipo de RFLP, pero aquí el polimorfismo se halla en el número de repeticiones en tándem presentes entre dos sitios de restricción, y no en la presencia o ausencia de un sitio de restricción. Dado que el número de repeticiones en tándem puede variar considerablemente, los VNTR pueden tener muchos alelos distintos en las poblaciones. Los VNTR se encuentran en regiones minisatélites. Los STRP consisten en variaciones del número de repeticiones microsatélites cortas (normalmente dinucleótidos, trinucleótidos y tetranucleótidos). Se detectan mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Los RSP y los VNTR también pueden detectarse con PCR (en lugar de técnica de Southern), siempre que se conozcan las secuencias de DNA que flanquean el polimorfismo. La autorradiografía representa un STRP. Así lo indica el hecho de que haya múltiples alelos (lo que lo diferencia de un RSP) y de que los diversos alelos sólo difieran en tamaño en 4 pb (recuérdese del cap. 2 que, en general, las unidades de repetición en tándem de las regiones minisatélites tienen de 20 a 70 pb de longitud).
5. Puesto que la mutación patológica destruye un sitio de reconocimiento, los individuos que tienen el alelo patológico presentan un fragmento de restricción más largo. Este fragmento migra más despacio en el gel y se ve más alto en la autorradiografía. El individuo A sólo tiene el fragmento largo y, por tanto, es portador de dos copias de la mutación de la enfermedad. Este individuo presenta deficiencia de  $\alpha_1$ -antitripsina. El individuo B sólo tiene el fragmento corto y no está afectado genéticamente ni físicamente. El individuo C tiene los dos fragmentos, por lo que es un heterocigoto no afectado clínicamente.
6. En esta muestra de 100 individuos, hay  $88 \times 2$  alelos de  $HbA$  en los homocigotos para  $HbA$  y 10 alelos de  $HbA$  en los heterocigotos. Por tanto, hay 186 alelos de  $HbA$  en la población. La frecuencia de  $HbA$ ,  $p$ , es  $186/200 = 0,93$ , y

la frecuencia de  $HbS$ ,  $q$ , es  $1 - 0,93 = 0,07$ . Las frecuencias genotípicas en la población son  $88/100 = 0,88$ ,  $10/100 = 0,10$  y  $2/100 = 0,02$  para los genotipos  $HbA/HbA$ ,  $HbA/HbS$  y  $HbS/HbS$ , respectivamente. Suponiendo las proporciones de Hardy-Weinberg, las frecuencias genotípicas esperadas son  $p^2$ ,  $2pq$  y  $q^2$ , respectivamente. Esto arroja las frecuencias genotípicas esperadas de  $(0,93)^2 = 0,865$ ,  $2 \times 0,93 \times 0,07 = 0,130$  y  $(0,07)^2 = 0,005$ , respectivamente. En esta población, las frecuencias genotípicas observadas y esperadas son bastante similares entre sí.

7. Para una enfermedad autosómica recesiva, la prevalencia ( $1/10,000$ ) es igual a la frecuencia del genotipo recesivo,  $q^2$ . Así, la frecuencia del gen de la PKU,  $q$ , es  $\sqrt{q^2} = \sqrt{1/10,000} = 1/100 = 0,01$ . La frecuencia de los portadores es  $2pq$ , que equivale aproximadamente a  $2q$ , o  $0,02$  (esto es,  $1/50$ ).

## CAPÍTULO 4

1. Dado que se trata de un trastorno autosómico dominante, y dado que los homocigotos mueren pronto, el varón es un heterocigoto y tiene una probabilidad del 50% de transmitir el alelo causante de la enfermedad a sus hijos. La probabilidad de que los cuatro estén afectados viene dada por el producto de cada probabilidad:  $(1/2)^4 = 1/16$ . La probabilidad de que ninguno esté afectado ( $1/16$ ) se obtiene exactamente de la misma manera.
2. La probabilidad de que los hijos hereden el alelo de susceptibilidad al retinoblastoma es de 0,50, porque el retinoblastoma familiar es una enfermedad autosómica dominante. Sin embargo, también debemos tener en cuenta la penetrancia del trastorno. La probabilidad de que los dos hereden el alelo causante de la enfermedad (0,50) y expresen el fenotipo patológico (0,90) se obtiene multiplicando las dos probabilidades:  $0,90 \times 0,50 = 0,45$ .
3. Dado que la hermana de la mujer tenía la enfermedad de Tay-Sachs, ambos progenitores deben ser portadores heterocigóticos. Esto significa que, en el nacimiento, la cuarta parte de sus hijos estarán afectados, la mitad serán portadores y la cuarta parte serán genéticamente normales. Obsérvese, sin embargo, que la mujer en cuestión tiene 0 años de edad. No puede ser un homocigoto afectado porque los individuos afectados mueren antes de los 6 años de edad. Así, hay tres posibilidades igualmente probables: a) heredó el alelo de la enfermedad de la madre y un alelo normal del padre; b) heredó el alelo de la enfermedad del padre y un alelo normal de la madre; c) heredó alelos normales de ambos progenitores. Puesto que dos de estas posibilidades conllevan un estado de portador, la probabilidad de la mujer de ser una portadora heterocigótica es de  $2/3$ .
4. Dado que la mujer tiene neurofibromatosis y puede darse por sentado que es un heterocigoto (no se han observado homocigotos para este trastorno), la probabilidad de que su hija (la hermana del hombre) herede el alelo causante de la enfermedad es de  $1/2$ . La probabilidad de que la hermana transmita el alelo causante de la enfermedad a su hija es de  $1/2$ , por lo que la probabilidad de que se produzcan ambos



sucesos es  $1/2 \times 1/2 = 1/4$ . Si supiéramos que la hermana del hombre está afectada, la probabilidad de que la hija de la hermana estuviera afectada sería simplemente  $1/2$ .

5. La probabilidad de que el alelo causante de enfermedad de la mujer se transmita a su hijo es  $1/2$  y la probabilidad de que este hijo se lo transmita a su vez a su hijo (esto es, el nieto) es de nuevo  $1/2$ . Así, la probabilidad de que un nieto haya heredado el alelo es  $1/2 \times 1/2$ , o  $1/4$ . De igual modo, la probabilidad de que el otro nieto haya heredado el alelo es  $1/4$ . La probabilidad de que los dos nietos hayan heredado los alelos es  $1/4 \times 1/4 = 1/16$ . Si la abuela tiene PKU, debe ser homocigótica para el alelo causante de la enfermedad. Así, sus dos hijos deben ser portadores heterocigóticos (probabilidad = 1). La probabilidad de que uno de estos individuos transmita el alelo causante de la enfermedad a sus hijos es de  $1/2$ . La probabilidad de que los dos transmitan el alelo causante de la enfermedad a sus hijos (esto es, que los dos nietos sean portadores heterocigóticos) es  $1/2 \times 1/2 = 1/4$ .
6. El coeficiente de parentesco es  $(1/2)^6$ , o  $1/64$ . Esto da la probabilidad de que el segundo miembro de la pareja sea portador del alelo de la PKU. La probabilidad de que dos portadores tengan un hijo afectado es  $1/4$ . La probabilidad total de que esta pareja tenga un bebé con PKU se obtiene multiplicando la probabilidad de que el compañero tenga también el alelo ( $1/64$ ) por la probabilidad de que ambos miembros de la pareja transmitan el alelo a sus hijos ( $1/4$ ):  $1/64 \times 1/4 = 1/256$ . Esto demuestra que la probabilidad de tener un hijo afectado en este emparejamiento consanguíneo es bastante pequeña.
7. La frecuencia del genotipo heterocigótico en la población general es  $2pq$ , según la ley de Hardy-Weinberg. Así, la frecuencia predicha del primer genotipo en la población general es  $2 \times 0,05 \times 0,10 = 0,01$ . De igual modo, en el segundo sistema, la frecuencia de los heterocigotos en la población general es  $2 \times 0,07 \times 0,02 = 0,0028$ . En el tercer sistema, el autor de la violación fue un homocigoto; la frecuencia del genotipo homocigótico en la población general es  $p^2$ , o  $0,08^2 = 0,0064$ . Si podemos suponer la independencia de los tres loci de STR en la población general, podemos multiplicar las frecuencias de los tres genotipos para obtener la probabilidad de que un individuo escogido al azar en la población general tenga los mismos genotipos que el autor de la violación. Así, multiplicamos  $0,01 \times 0,0028 \times 0,0064$  para obtener una probabilidad de  $0,000000179$ , o  $1/5.580.357$ . Esta probabilidad puede reducirse tipando loci adicionales.
8. Como en la pregunta 7, suponemos la independencia de los cuatro loci de STR. En este caso, multiplicamos las cuatro frecuencias alélicas para obtener la probabilidad:  $0,05 \times 0,01 \times 0,01 \times 0,02 = 0,0000001 = 1/10.000.000$ . Obsérvese que hay una diferencia clave entre la pregunta 8 y la pregunta 7: en el caso de paternidad, el padre sólo ha aportado la mitad del genotipo del bebé en cada locus, mientras que la otra viene de la madre. Así, examinamos un único alelo para cada locus. En cambio, el violador ha aportado los dos alelos de cada genotipo a la muestra incriminatoria, así que necesitamos conocer

la frecuencia de cada genotipo en la población general. Utilizamos la ley de Hardy-Weinberg para calcular la frecuencia poblacional de cada genotipo, en función de las frecuencias alélicas conocidas.

## CAPÍTULO 5

1. Hay cuatro corpúsculos de Barr, siempre uno menos que el número de cromosomas X.
2. Probablemente se debe a la inactivación de un cromosoma X. Los heterocigotos con debilidad muscular son las mujeres que presentan proporciones relativamente elevadas de cromosomas X activos con el alelo mutante.
3. La frecuencia de la enfermedad en los varones es  $q$ , y en las mujeres es  $q^2$ . Por tanto, el cociente varón-mujer es  $q/q^2$  o  $1/q$ . Así, a medida que desciende  $q$ , aumenta el cociente varón-mujer.
4. Dado que el abuelo del varón está afectado por el trastorno, la madre debe ser portadora. Su padre es fenotípicamente normal y, por tanto, no tiene el gen de la enfermedad. Así, el varón en cuestión tiene un 50% de riesgo de desarrollar hemofilia A. El riesgo de que su hermana sea una portadora heterocigótica también es del 50%. Su riesgo de estar afectada por la enfermedad está próximo a cero (excepto si su padre le transmitió una mutación nueva en el cromosoma X).
5. Puede observarse transmisión de varón a varón en la herencia autosómica dominante, pero no en la herencia dominante ligada al cromosoma X. Por tanto, los varones afectados por trastornos dominantes ligados al cromosoma X deben tener siempre madres afectadas, a no ser que se haya producido una mutación nueva. En la herencia autosómica dominante los varones y las mujeres están afectados en proporciones aproximadamente iguales, pero en la herencia dominante ligada al cromosoma X el número de mujeres afectadas es el doble que el de los varones (a menos que el trastorno sea mortal antes del nacimiento en los varones, en cuyo caso sólo se observan mujeres afectadas). En la herencia dominante ligada al cromosoma X, todos los hijos de un hombre afectado son normales, y todas las hijas están afectadas. En las enfermedades dominantes ligadas al cromosoma X, las mujeres heterocigóticas tienden a presentar una afectación más leve que los varones hemocigóticos. En la herencia autosómica dominante, normalmente no hay diferencias en la gravedad de la expresión entre heterocigotos de sexo masculino y femenino.
6. En la herencia mitocondrial, la enfermedad sólo puede heredarse de una madre afectada. A diferencia de los demás tipos de herencia, no estará afectado ningún descendiente de padres afectados. Obsérvese que los varones con una enfermedad recesiva ligada al cromosoma X que se emparejan con mujeres normales no pueden transmitir la enfermedad a su descendencia, pero sus nietos pueden estar afectados por la enfermedad.
7. Dado que la distrofia muscular de Becker es relativamente rara, es lógico suponer que la mujer es un homocigoto normal. Así, sólo puede transmitir cromosomas X normales a su descendencia. Sus hijos varones, que han recibido un cromosoma Y del padre y un cromosoma X de la madre,



no estarán afectados. Las hijas de este emparejamiento recibirán un cromosoma X mutado del padre y serán todas portadoras heterocigóticas del trastorno.

8. Si el varón es fenotípicamente normal, su cromosoma X no contiene una mutación de la distrofia muscular de Duchenne. De media, la mujer transmitirá el cromosoma portador de la mutación a la mitad de su descendencia. Así, la mitad de los hijos estarán afectados por el trastorno y la mitad de las hijas serán portadoras heterocigóticas.
9. La madre del niño debe ser una portadora heterocigótica de una mutación del factor VIII. Así, uno de los progenitores de la madre debe haber sido también portador de la mutación. En consecuencia, la probabilidad de que la hermana de la madre sea portadora es 1/2.
10. Esto se explica por la impronta genómica. Para un desarrollo normal, es necesaria una expresión diferencial de los genes heredados del padre y de la madre. Si sólo se hereda el patrón de expresión de un progenitor, el embrión no puede desarrollarse normalmente y muere. El experimento funciona en los anfibios porque en estos animales no hay impronta genómica.

## CAPÍTULO 6

1. Las células euploides tienen un múltiplo de 23 cromosomas. Las células haploides ( $n = 23$ ), diploides ( $n = 46$ ) y poliploides (triploides y tetraploides) son todas euploides. Las células aneuploides no tienen un múltiplo de 23 cromosomas e incluyen trisomías (47 cromosomas en una célula somática) y monosomías (45 cromosomas en una célula somática).
2. El análisis por FISH convencional consiste en la hibridación de una sonda marcada con fluorescencia con cromosomas en metafase desnaturalizados y es especialmente útil para detectar aneuploidía, deleciones y reordenamientos cromosómicos. La FISH puede ampliarse también para utilizar sondas con diferentes coloraciones, lo que permite la detección simultánea de varias aneuploidías distintas. El cariotipado espectral es una extensión de la FISH en la cual cada cromosoma puede visualizarse con un color diferente. Esto permite caracterizar exacta y fácilmente la aneuploidía, la pérdida o duplicación de material cromosómico y (especialmente) los reordenamientos cromosómicos como son las translocaciones. La CGH es particularmente útil para la detección de ganancia o pérdida de material cromosómico, pero no puede detectar reordenamientos equilibrados de cromosomas, como por ejemplo translocaciones recíprocas. Esto se debe a que, a pesar del reordenamiento, la muestra de la prueba y la muestra de referencia tienen la misma cantidad de DNA en cada región cromosómica.
3. Un óvulo normal puede ser fecundado por dos espermatozoides (dispermia, la causa más frecuente de triploidía). Un óvulo y un corpúsculo polar pueden fusionarse, dando lugar a un óvulo diploide, que luego es fecundado por un espermatozoide. Los espermatozoides u óvulos diploides pueden deberse a fallo meiótico; su unión posterior con un gameto haploide produciría un cigoto triploide.
4. La diferencia de la incidencia de varias anomalías cromosómicas es reflejo del hecho de que muchos

embriones y fetos con anomalías cromosómicas se pierden espontáneamente durante el embarazo. La tasa y el momento de la pérdida varían entre los distintos tipos de anomalías cromosómicas.

5. Un cariotipo determina si el trastorno es consecuencia de una verdadera trisomía o de una translocación. Si la trisomía es una translocación, el riesgo de recurrencia en los futuros embarazos es muy elevado. El cariotipo también ayuda a determinar si el paciente es un mosaico. Esto puede ayudar a predecir y explicar la gravedad de la expresión del trastorno.
6. El riesgo, de menor a mayor, es: a) mujer de 25 años de edad con un hijo previo con síndrome de Down (1% aproximadamente); b) portador de sexo masculino de 25 años de edad de una translocación 21/14 (1-2%); c) mujer de 45 años de edad sin antecedentes familiares (3% aproximadamente); d) portador de sexo femenino de 25 años de edad de una translocación 21/14 (10-15%).
7. La no disyunción del cromosoma X puede producirse tanto en la meiosis I como en la meiosis II. Si estas dos no disyunciones tienen lugar en la misma célula, puede producirse a un óvulo con cuatro cromosomas X. Si es fecundado por un espermatozoide con el cromosoma X, el cigoto tendrá el cariotipo 49,XXXXX.
8. El error meiótico debe haberse producido en el padre, porque su cromosoma X contiene el gen de la hemofilia A. Dado que la hija presenta una actividad normal del factor VIII, debe haber heredado su único cromosoma X de la madre.
9. Normalmente, una pérdida de material genético tiene consecuencias más graves que una ganancia de material, por lo que cabría esperar que el paciente con la deleción —46,XY,del(8p)— esté más gravemente afectado que el paciente con la duplicación.
10. Una translocación puede situar un protooncogén cerca de una secuencia que lo active, produciendo un oncogén causante de cáncer. También puede interrumpir un gen inhibidor tumoral (v. cap. 11) inactivándolo. Puesto que los genes codifican factores inhibidores tumorales, su inactivación también puede provocar cáncer.

## CAPÍTULO 7

1. En los emparejamientos consanguíneos, la fracción de genes idénticos en la descendencia es mayor. La fracción idéntica se mide por el coeficiente de parentesco. La frecuencia de los portadores de defectos congénitos del metabolismo autosómicos recesivos como la alcaptonuria desciende a medida que disminuye la prevalencia del trastorno. Así, la frecuencia de los portadores de trastornos muy raros es muy baja. Cuando se diagnostica alcaptonuria en un niño, es lógico sospechar que unos padres emparentados tienen más probabilidades de compartir el gen individual de la alcaptonuria que dos individuos escogidos al azar de la población.
2. Muchas reacciones metabólicas pueden producirse en caso de ausencia completa de una enzima. Por ejemplo, un ión de hidróxido puede combinarse con dióxido de carbono para formar bicarbonato. Sin embargo, esta reacción se produce de manera mucho más eficiente en presencia



de un catalizador, en este caso la enzima anhidrasa carbónica. Aunque muchas reacciones del cuerpo humano continuarían en ausencia de un catalizador enzimático, no lo harían a una velocidad suficiente para soportar el metabolismo y la fisiología normal.

3. Aunque la mayoría de los errores congénitos del metabolismo son infrecuentes, en conjunto contribuyen sustancialmente a la morbimortalidad de niños y adultos. Además, conocer la base patogénica de los trastornos metabólicos raros podría llevar a médicos y científicos a entender procesos similares que contribuyen a enfermedades comunes. Por ejemplo, si comprendemos cómo las mutaciones de la glucocinasa causan hiperglucemia, podríamos conocer mejor la patogenia de la diabetes mellitus.
4. Los trastornos metabólicos se han clasificado de muchas maneras distintas. En el capítulo 7, los categorizamos según los tipos de procesos metabólicos que están afectados. Algunos ejemplos son el metabolismo de los carbohidratos (p. ej., galactosemia, intolerancia hereditaria a la fructosa, trastornos del almacenamiento del glucógeno); el metabolismo de los aminoácidos (p. ej., PKU, enfermedad del jarabe de arce, tirosinemia); el metabolismo de los lípidos (p. ej., MCAD, LCAD); las vías degradativas (p. ej., síndrome de Hurler, deficiencia de OTC, enfermedad de Gaucher); la producción de energía (p. ej., defectos del OXPHOS), y los sistemas de transporte (p. ej., cistinosis, cistinuria).
5. Las mutaciones de *GAL-1-P uridiltransferasa* son la causa más frecuente de galactosemia. No obstante, las mutaciones de los genes que codifican otras enzimas necesarias para el metabolismo de la galactosa, como la galactocinasa y la uridina difosfato galactosa-4-epimerasa, también pueden provocar galactosemia. Éste es un ejemplo de heterogeneidad genética, a saber, fenotipos indistinguibles pueden tener su origen en mutaciones de genes diferentes. Otros ejemplos de trastornos metabólicos genéticamente heterogéneos son la hiperfenilalaninemia, la enfermedad del jarabe de arce y la cistinuria.
6. Las tasas de prevalencia de muchos errores congénitos de metabolismo varían considerablemente entre los distintos grupos étnicos. En muchos casos, esto se debe al efecto fundador y a la deriva genética (v. cap. 3). Por ejemplo, en Finlandia más de 30 trastornos autosómicos recesivos se observan con una prevalencia inusualmente elevada en comparación con poblaciones estrechamente relacionadas. Un escenario similar explica en parte el hallazgo de sólo una o varias mutaciones causantes de enfermedad en los judíos asquenazíes (trastornos del almacenamiento lisosómico), los menonitas (enfermedad del jarabe de arce) y los francocanadienses (tirosinemia de tipo 1). En otros casos parece que hay una ventaja selectiva para los portadores de un alelo recesivo (recuérdese que los heterocigotos para los trastornos recesivos no están afectados). Esto podría explicar la variable frecuencia de distribución de *LAC\*P*, que confiere persistencia de la actividad de la lactasa y puede haber sido ventajoso en las poblaciones en las cuales los productos lácteos constituían una valiosa fuente nutricional.

7. Aunque el genoma mitocondrial sólo se hereda de la madre, la mayoría de las proteínas de las mitocondrias están codificadas por genes del genoma nuclear. Así, los trastornos de la oxidación de los ácidos grasos mitocondriales se heredan en un patrón autosómico recesivo. Teniendo en cuenta la edad de esta mujer joven, es improbable que esté afectada por un trastorno de la oxidación de los ácidos grasos mitocondriales, así que podemos suponer que, o bien es una portadora heterocigótica, o bien es homocigótica para el alelo normal. En consecuencia, la probabilidad de que sea portadora es 0,67. La probabilidad de que su compañero sea portador viene dada por la tasa de los portadores de MCAD en la población general: 1 por cada 70 ( $\sim 0,014$ ). En un emparejamiento de portador  $\times$  portadora, hay una probabilidad del 25% de tener un hijo afectado (probabilidad de que se unan dos gametos que contengan alelos mutantes); así, el riesgo de la mujer de tener un hijo afectado es  $0,67 \times 0,014 \times 0,25 = 0,002$  o 1/500. Obsérvese que el riesgo de ser portador ( $0,67/0,014$ ) es 48 veces superior que en la población general.
8. Cinco enzimas diferentes controlan la vía del ciclo de la urea. Las deficiencias de cuatro de estas enzimas (AS, ASA, arginasa y CPS) se heredan según un patrón autosómico recesivo. La deficiencia de OTC es un trastorno recesivo ligado al cromosoma X. La mayoría de las mujeres que son portadoras de un trastorno recesivo ligado al cromosoma X no son sintomáticas. Sin embargo, hay al menos dos explicaciones del hecho de que una mujer sea sintomática. En primer lugar, normalmente un cromosoma X se inactiva (lioniza) al azar en cada célula somática. A veces, la inactivación está sesgada y hay más cromosomas X inactivos normales que anormales, por lo que la mujer es sintomática. La realización de pruebas para detectar una inactivación sesgada no es frecuente en los laboratorios diagnósticos. Una segunda explicación posible es que sólo haya un cromosoma X en cada célula somática (síndrome de Turner; v. cap. 6). Así, la inactivación del cromosoma X no tiene lugar porque cada célula debe contener una copia funcional del cromosoma X. Si este cromosoma X contiene un gen mutado (p. ej., OTC), la mujer será sintomática. La prueba más sencilla para confirmar este diagnóstico es un cariotipo.
9. Para metabolizar el piruvato aeróbicamente, es necesario que haya un sistema OXPHOS en funcionamiento. Los defectos del sistema OXPHOS provocan que el piruvato se metabolice anaeróbicamente en lactato, con lo que aumenta la concentración de lactato circulante. Así, una concentración elevada de lactato circulante podría ser indicativa de la presencia de un trastorno de la producción de energía. Los valores elevados de lactato también tienen su origen en una oxigenación tisular reducida provocada por una menor circulación (p. ej., ejercicio intenso, choque). Con frecuencia hay otras anomalías bioquímicas que indican un defecto del OXPHOS; sin embargo, el diagnóstico puede ser complicado.
10. Los polimorfismos de los genes que controlan el metabolismo de los fármacos (p. ej., *CYP2D6*) pueden



afectar a la respuesta terapéutica del paciente, así como a la aparición de efectos secundarios. Los alimentos naturales contienen miles de compuestos químicos, muchos de los cuales tienen propiedades farmacológicas similares a las de los fármacos contemporáneos que emplean los profesionales sanitarios, pero de menor potencia. Así, los polimorfismos génicos podrían haber permitido a algunos grupos de cazadores-recolectores consumir recursos que para otros grupos no eran comestibles. Con el tiempo, esto podría haber sido una ventaja selectiva suficiente para que el tamaño de un grupo aumentara con mayor rapidez que los otros grupos.

## CAPÍTULO 8

1. El varón afectado de la generación II heredó el alelo patológico y el alelo marcador 1 de su padre afectado y el alelo normal y el alelo marcador 2 de su madre. Por tanto, en este varón el alelo patológico debe hallarse en el cromosoma que contiene el alelo marcador 1 (fase de ligamiento). Dado que se casó con una mujer que es heterocigótica para los alelos marcadores 3 y 4, según la hipótesis de ligamiento deberíamos observar el alelo 1 en los hijos afectados. El individuo III-5 tiene el genotipo marcador 2,4, pero está afectado, y el individuo III-7 tiene el genotipo 1,3, pero es normal. Ambos son recombinantes. Por tanto, se observan dos recombinaciones en ocho meiosis, lo que arroja una frecuencia de recombinación de  $2/8$ , o el 25%.
2. Para el marcador A, la madre afectada de la generación II debe tener el alelo 2 en el mismo cromosoma que el alelo de la enfermedad de Huntington. Según la hipótesis de que  $\theta = 0,0$ , todos sus hijos deben heredar también el alelo 2 si están afectados. El marcador A muestra un recombinante con el alelo de la enfermedad en el individuo III-5 y por tanto produce una verosimilitud de cero para una frecuencia de recombinación de 0,0. La puntuación LOD es  $-\infty$  (el logaritmo de 0). Para el marcador B, el alelo de la enfermedad se encuentra en el cromosoma que contiene el alelo 1 en la madre afectada de la generación II. Todos los hijos que heredan el alelo 1 heredan también el alelo de la enfermedad, así que no hay recombinantes. Según la hipótesis de que  $\theta = 0,0$ , la madre afectada sólo puede transmitir dos haplotipos posibles: el alelo patológico con el alelo marcador 1 y el alelo normal con el alelo marcador 2. La probabilidad de cada uno de estos sucesos es de  $1/2$ . Así, la probabilidad de observar seis hijos con los genotipos marcadores es  $(1/2)^6 = 1/64$ . Éste es el numerador del cociente de verosimilitudes. Según la hipótesis de que  $\theta = 0,5$  (ausencia de ligamiento), pueden transmitirse cuatro haplotipos posibles, cada uno con una probabilidad de  $1/4$ . La probabilidad de observar seis hijos con estos haplotipos bajo la hipótesis de ausencia de ligamiento es entonces  $(1/4)^6 = 1/4.096$ . Éste es el denominador del cociente de verosimilitudes. El cociente es entonces  $(1/64)/(1/4.096) = 64$ . La puntuación LODS viene dada por el logaritmo común de 64, 1,8.
3. La tabla muestra una puntuación LOD máxima de 3,5, a una frecuencia de recombinación del 10%. Así, los dos loci tienen muchas probabilidades de estar ligados a una distancia aproximada de 10 cM. Las posibilidades a favor del ligamiento en este valor  $q$ , en comparación con ausencia de ligamiento, son de 3.162 (o  $10^{3.5}$ ) por 1.
4. Es posible determinar la fase de ligamiento en las dos familias y no se observan recombinantes en ninguna. Así, la frecuencia de recombinación estimada es 0,0. La puntuación LOD para  $\theta = 0,0$ , en la primera familia viene dado por  $\log_{10} (1/2)^5 / (1/4)^5 = \log_{10} (32) = 1,5$ . En la segunda familia, la puntuación LOD para  $\theta = 0,0$  es  $\log_{10} (1/2)^6 / (1/4)^6 = \log_{10} (64) = 1,8$ . Estas dos puntuaciones LOD pueden sumarse para obtener una puntuación LOD total de 3,3.
5. Estos emparejamientos nos permiten determinar la fase de ligamiento en los individuos II-1 y II-2, los progenitores de los individuos de la generación III. El alelo de la enfermedad se encuentra en el mismo cromosoma que el marcador 4 en el individuo II-1 y en el mismo cromosoma que el marcador 5 en el individuo II-2. Según la hipótesis del ligamiento, se predeciría que los hijos que hereden los marcadores 4 y 5 serán homocigóticos para el alelo de la enfermedad y, por tanto, estarían afectados, los hijos que hereden 4 o 5 serán portadores heterocigóticos y los hijos que no hereden ni 4 ni 5 serán homocigóticos normales. Obsérvese una diferencia clave entre las genealogías autosómica recesiva y autosómica dominante en la estimación de las frecuencias de recombinación: aquí, los dos progenitores de la generación II contribuyen con meiosis informativas porque los dos son portadores de un alelo causante de enfermedad. Por tanto, podemos evaluar las 10 meiosis que se aportan a la generación II para observar la recombinación entre los loci patológicos y los loci marcadores. En los cuatro primeros hijos no hay recombinaciones; sin embargo, el individuo III-5 es homocigótico normal aunque ha heredado el alelo 5 de su madre. Así, en la madre se ha producido una recombinación en cinco meiosis y en el padre ninguna. Una recombinación en 10 meiosis arroja una frecuencia de recombinación de  $1/10 = 10\%$ .
6. Estos emparejamientos nos permiten determinar la fase de ligamiento en el individuo II-1. Según la hipótesis del ligamiento, ella es portadora del alelo causante de la enfermedad (denominado D) en el mismo cromosoma que el alelo marcador 1. Por tanto, sus haplotipos son  $D1/d2$ . En función de sus haplotipos y a los de su pareja no afectada, podemos predecir que los hijos que hereden el genotipo 1,1 estarán afectados, y quienes hereden el genotipo 1,2 no estarán afectados. Vemos que éste es el caso de todos los hijos excepto uno (III-5). Esto significa que la verosimilitud de que  $\theta = 0,0$  es cero, por lo que la puntuación LOD para esta frecuencia de recombinación es  $-\infty$ . Con el fin de evaluar la puntuación LOD para  $\theta = 0,1$ , consideramos que la probabilidad de que el padre transmita cada haplotipo recombinante ( $D2$  o  $d1$ ) es  $\theta/2 = 0,05$ . La probabilidad de que ella transmita cada haplotipo no recombinante ( $D1$  o  $d2$ ) es  $(1 - \theta)/2 = 0,45$  (en el cuadro 8-1 se hallarán los detalles de este proceso de razonamiento). Hay un hijo recombinante y siete hijos no recombinantes. La probabilidad de observar estos ocho sucesos es  $0,05 \times (0,45)^7 = 0,00019$ . Éste es el numerador



del cociente de verosimilitudes. Para ocho hijos, la probabilidad de que  $\theta = 0,5$  es  $(1/4)^8 = 0,000015$ . Éste es el denominador del cociente. El logaritmo del cociente de posibilidades viene dado por  $\log_{10}(12,2) = 1,09$ . Ésta es la puntuación LOD para  $\theta = 0,1$ .

7. El emparejamiento de la generación II no es informativo porque el padre es homocigoto para el alelo marcador. Será necesario tipar otro marcador ligado en la familia (preferiblemente, un marcador que contenga más alelos) antes de dar información alguna sobre el riesgo. En este momento, la única información que puede darse es que cada niño tiene un 50% de riesgo de heredar el gen de la enfermedad del padre afectado.
8. La *sintenia* hace referencia a los loci que se encuentran en el mismo cromosoma. El *ligamiento* hace referencia a los loci que se hallan a menos de 50 cM de distancia en un cromosoma; los alelos de estos loci tienden a transmitirse juntos en las familias. Así, los loci ligados son sintéticos, pero los loci sintéticos no están ligados necesariamente. El *desequilibrio de ligamiento* es la asociación no aleatoria de los alelos de los loci ligados, observable cuando se examinan los haplotipos cromosómicos en las poblaciones. El término *asociación* indica que dos rasgos aparecen juntos en una población de lo que cabría esperar por casualidad; los rasgos podrían ser genéticos o no. Por tanto, la asociación no necesariamente está relacionada con el ligamiento, a menos que nos refiramos al *desequilibrio de ligamiento*.
9. El *desequilibrio de ligamiento* puede surgir cuando una mutación causante de enfermedad aparece por primera vez en una copia cromosómica que contiene alelos marcadores cercanos específicos. En un primer momento, la mutación se observará únicamente en las copias del cromosoma que contengan alelos marcadores específicos. Por otro lado, si hay múltiples mutaciones causantes de enfermedad en un locus como *NF1*, probablemente aparezcan en copias cromosómicas con diferentes alelos marcadores y se observará poca asociación entre el genotipo patológico (que en realidad consiste en un conjunto de mutaciones distintas en el locus de la enfermedad) y un alelo marcador específico.

## CAPÍTULO 9

1. Las moléculas de clase I presentan péptidos en las superficies de casi la totalidad de las células corporales. El complejo de péptido-molécula de clase I es reconocido por las células T citotóxicas, que eliminan la célula si la molécula del MHC de clase I presenta un péptido extraño. Las moléculas del MHC de clase II también presentan péptidos en la superficie celular, pero sólo en las células presentadoras de antígenos del sistema inmunitario (p. ej., células dendríticas, macrófagos, células B). Si la molécula de clase II presenta péptidos extraños derivados de un microbio invasor, los receptores de las células T auxiliares se unen a ellos; a su vez, esto estimula a las células B correspondientes a proliferar y producir anticuerpos que ayudarán a eliminar los microbios.
2. Las inmunoglobulinas difieren entre las distintas células B de los individuos, por lo que pueden combatir una gran

variedad de infecciones. Las moléculas del MHC son idénticas en todas las superficies celulares de un individuo, pero varían considerablemente entre los individuos. Esta variabilidad interindividual puede haber evolucionado para evitar que los agentes infecciosos se propaguen fácilmente por una población.

3. Los receptores de células T y las inmunoglobulinas son similares en el sentido de que ambos son receptores de superficie celular que se unen a péptidos extraños como parte de la respuesta inmunitaria. En ambos tipos de moléculas la diversidad está generada por múltiples genes de línea germinal, la recombinación VDJ y la diversidad de unión. Difieren en que las inmunoglobulinas se secretan en la circulación (en forma de anticuerpos) y pueden unirse directamente al péptido extraño, mientras que los receptores de células T no se secretan y deben «ver» los péptidos extraños junto con moléculas del MHC para reconocerlos. Además, la hipermutación somática genera diversidad en las inmunoglobulinas, pero no en los receptores de células T.
4. La recombinación somática produce por sí sola  $30 \times 6 \times 80 = 14.400$  cadenas pesadas diferentes de esta clase.
5. La probabilidad de que un hermano tenga el HLA idéntico es de 0,25. La probabilidad de que dos hermanos tengan un gen o haplotipo en común es de 0,50 (el coeficiente de parentesco para los hermanos; v. cap. 4). Entonces, la probabilidad de que tengan dos haplotipos en común y presenten un HLA idéntico es  $0,50 \times 0,50 = 0,25$ .
6. Si un varón homocigótico Rh positivo (*DD*) se empareja con una mujer Rh negativa, todos los hijos serán heterocigotos Rh positivos (*Dd*) e incompatibles con la madre. Si el varón es un heterocigoto Rh positivo (*Dd*), la mitad de los hijos, de media, serán heterocigotos Rh positivos incompatibles. No obstante, si la pareja tiene ABO incompatible, esto protegerá a los hijos en gran medida de la incompatibilidad por Rh.

## CAPÍTULO 10

1. Los animales como los gusanos, la mosca de la fruta, la rana, el pez cebra, el pollo y el ratón se utilizan con frecuencia como modelos del desarrollo humano. Cada uno de estos organismos tiene un período de reproducción relativamente corto, pueden criarse de manera selectiva y permiten el mantenimiento de grandes poblaciones en cautividad. Además, es posible manipular los embriones de estos animales, ya sea *in vitro* o *in vivo*, mediante diversas técnicas (p. ej., ablación quirúrgica o trasplante de células o tejidos, expresión ectópica de genes naturales o transgenes, knockouts). Por supuesto, cada organismo tiene ventajas e inconvenientes que deben tenerse en cuenta a la hora de escoger el modelo apropiado. En algunos animales, cepas mutantes que aparecen en naturaleza han resultado modelos valiosos de enfermedades genéticas humanas. Por ejemplo, las mutaciones del *Pax6* murino producen un ojo anormalmente pequeño. Las mutaciones del homólogo humano, *PAX6*, causan hipoplasia o ausencia de iris. La mayor parte de lo que sabemos sobre la determinación



del eje y la formación de patrón se ha descubierto en estudios de modelos animales no humanos.

2. Aunque mutaciones idénticas de un gen del desarrollo pueden producir anomalías congénitas diferentes, normalmente éstas son las mismas en cada familia. Una posible explicación es que otros genes modifiquen el fenotipo de manera distinta en cada familia. Dicho de otro modo, la misma mutación se produce en antecedentes genéticos diferentes, lo que da lugar a fenotipos distintos. Hasta la fecha, sólo se conocen algunos ejemplos de trastornos humanos diferentes causados por mutaciones idénticas. No obstante, los efectos fenotípicos dependientes de la cepa están bien descritos en otros organismos como los ratones y las moscas de la fruta.
3. Habitualmente, los factores de transcripción activan o suprimen más de un gen. Con frecuencia afectan a la transcripción de muchos genes que pueden pertenecer a diferentes vías del desarrollo. Esto mantiene la flexibilidad del desarrollo y la economía genómica. Estas vías del desarrollo se emplean para construir numerosos tejidos y órganos distintos. Así, una mutación de un factor de transcripción puede afectar al crecimiento y al desarrollo de muchas partes corporales. Por ejemplo, las mutaciones de *TBX5* causan defectos de las extremidades y el corazón en un trastorno pleiotrópico denominado síndrome de Holt-Oram.
4. La formación de patrón es el proceso mediante el cual los ordenamientos espaciales de células diferenciadas crean tejidos y órganos. En un primer momento, se determina el patrón general del plan corporal del animal. A continuación, se forman regiones semiautónomas que en las que se basarán órganos y apéndices concretos. Así, la formación de patrón requiere la disponibilidad de una compleja información temporal-espacial por parte de diferentes poblaciones de células en distintos períodos del desarrollo. Esta información se transmite entre las células a través de moléculas de señalización. Las mutaciones de los genes que codifican estas moléculas de señalización pueden interrumpir las vías de señalización y dar lugar a una formación de patrón anormal. Por ejemplo, el Sonic hedgehog (*SHH*) se emplea ampliamente en muchos procesos de formación de patrón, entre los que se incluye el cerebral. Las mutaciones de *SHH* pueden provocar que no se divida el prosencéfalo (holoprosencefalia). Los defectos de la formación del patrón también están causados por mutaciones de los genes que codifican factores de transcripción (p. ej., *Hox*, *T-box*) que se activan en respuesta a señales de otras células.
5. Debido a las estrictas limitaciones de los programas del desarrollo, el papel de algunos elementos en las vías del desarrollo puede estar desempeñado por más de una molécula. Es lo que se denomina *redundancia funcional*. Los parálogos de *Hox* parece que actúan en algunas vías del desarrollo de esta manera. Por ejemplo, los ratones con mutaciones de *Hoxa11* o *Hoxd11* sólo presentan anomalías menores, mientras que los mutantes dobles de *Hoxa11/Hoxd11* muestran una reducción notable del tamaño del radio y el cúbito. Así, *Hoxa11* y *Hoxd11* pueden compensarse uno al otro parcialmente en algunos programas del desarrollo.
6. Hay muchas razones por las cuales puede no ser factible utilizar un organismo para estudiar mutaciones de pérdida de función creando knockouts. Por ejemplo, los babuinos tienen pequeñas familias nucleares y períodos de reproducción prolongados y son caros de mantener en cautividad. Un período de reproducción breve es fundamental, porque una pérdida de función completa se consigue retrocruzando híbridos y emparejando posteriormente heterocigotos con una modificación genética para producir animales homocigóticos para una modificación genética (esto es, un knockout). Una manera de solventar el problema de los períodos de reproducción prolongados sería producir esperma del animal modelo (p. ej., babuino) en un organismo con un período de reproducción corto (p. ej., ratón). En este procedimiento se colocarían células productoras de esperma inmaduras de un babuino de corta edad en testículos de ratones para crear esperma maduro. Estos espermatozoides podrían emplearse para la fertilización *in vitro* de óvulos obtenidos de babuinos hembra con una modificación genética (esto es, híbridos o heterocigotos). De esta manera, el tiempo de reproducción se reduciría sustancialmente. Este tipo de experimento todavía no se ha llevado a cabo con éxito, aunque la tecnología para hacerlo estará disponible próximamente.
7. Las células se comunican entre sí a través de numerosas vías de señalización diferentes. La señalización requiere que un ligando se una a una molécula receptora. Esto genera una respuesta que podría activar o inhibir diversos procesos del interior de la célula. Las mutaciones de los genes del receptor del factor de crecimiento fibroblástico (FGFR) causan diversos síndromes de craneosinostosis y las mutaciones de los genes del factor de crecimiento fibroblástico se han asociado a labio leporino o fisura palatina. Las mutaciones de los genes que codifican la endotelina 3 y su receptor, la endotelina B, causan anomalías de las células entéricas del tubo digestivo, lo que da lugar a estreñimiento grave crónico (enfermedad de Hirschsprung). Esto demuestra que las mutaciones de un ligando o su receptor pueden producir el mismo fenotipo.
8. Hay muchos obstáculos para el tratamiento de las anomalías congénitas con terapia génica. Numerosos genes del desarrollo se expresan en las primeras etapas del mismo. Así, el fenotipo debería ser identificable a una edad muy temprana. Esto es indudablemente factible (p. ej., mediante pruebas preimplantacionales) en los gametos o cigotos de un portador conocido. Dado que muchos de estos genes codifican información del eje, el patrón o específica de un órgano, habría que iniciar la terapia génica en una fase muy temprana del proceso de desarrollo. Además, posiblemente habría que dirigir la terapia a regiones concretas, en momentos cruciales del desarrollo y a los niveles adecuados para su interacción con otros genes del desarrollo. En consecuencia, será complicado elaborar estrategias que puedan ser útiles para el tratamiento de las anomalías congénitas con terapia génica.



## CAPÍTULO 11

1. *G6PD* se encuentra en una parte del cromosoma X que está inactivada en una copia de las mujeres normales. Así, cualquier célula determinada expresará un único alelo de *G6PD*. Si todas las células tumorales expresan el mismo alelo de *G6PD*, es indicio de que todas surgieron de una única célula ancestral. Este dato se utilizó para respaldar la teoría de que la mayoría de los tumores son monoclonales.
2. La probabilidad de que una única célula experimente dos mutaciones viene dada por el cuadrado de la tasa de mutación por célula (esto es, la probabilidad de una mutación y una segunda mutación en la misma célula):  $(3 \times 10^{-6})^2 \approx 10^{-11}$ . A continuación, multiplicamos esta probabilidad por el número de retinoblastos para obtener la probabilidad de que un individuo desarrolle retinoblastoma esporádico:  $10^{-11} \times 2 \times 10^6 = 2 \times 10^{-5}$ . Así, esperaríamos que 2 de cada 100.000 individuos desarrollen retinoblastoma esporádico, lo que concuerda con los datos de la prevalencia observada (esto es, el retinoblastoma está presente en 1/20.000 niños aproximadamente, y alrededor de la mitad de los casos son esporádicos). Si un individuo ha heredado una copia del gen mutante del retinoblastoma, el número de tumores viene dado por la tasa de mutación somática (segundo impacto) por célula multiplicado por el número de células diana:  $3 \times 10^{-6} \times 2 \times 10^6 = 6$  tumores por individuo.
3. Los oncogenes se producen cuando se alteran los protooncogenes, que codifican sustancias que afectan al crecimiento. Normalmente, los oncogenes actúan como genes dominantes en el nivel de la célula y ayudan a producir la transformación de una célula normal en una célula que puede originar un tumor. Los genes inhibidores tumorales también intervienen en la regulación del crecimiento, pero en general actúan como genes recesivos en el nivel de la célula (esto es, ambas copias del gen deben estar alteradas antes de que pueda tener lugar la progresión a tumor). Dado que basta con que un oncogén esté alterado para iniciar el proceso de transformación, los oncogenes se han detectado mediante análisis de transfección y retrovíricos y la observación de los efectos de las translocaciones cromosómicas. Estos métodos no son tan eficaces para revelar los inhibidores tumorales, ya que es necesario que estén presentes dos copias de estos genes antes de que sus efectos puedan observarse en una célula. En consecuencia, la mayoría de los genes inhibidores tumorales se han detectado estudiando los síndromes cancerosos relativamente raros en los cuales se hereda una copia del inhibidor tumoral y la segunda alteración se produce durante el desarrollo somático.
4. El síndrome de Li-Fraumeni está causado por una mutación del gen *TP53*. La mutación heredada está presente en todas las células y aumenta en gran medida la predisposición a la formación de tumores. Sin embargo, el proceso de la carcinogénesis consta de varios pasos, por lo que este suceso heredado no basta para producir un tumor. También deben tener lugar otros sucesos en las células somáticas. Estos sucesos somáticos son raros, así que la probabilidad de que se produzcan en cualquier célula determinada es pequeña,

lo cual explica la baja frecuencia de cualquier tipo tumoral concreto. La observación de numerosos tipos de tumores distintos en el síndrome de Li-Fraumeni se explica por el hecho de que la actividad normal de *p53* es necesaria para la regulación del crecimiento de muchos tejidos diferentes. Así, la probabilidad de que un individuo desarrolle al menos un tumor primario, en uno de muchos tejidos, es muy elevada.

## CAPÍTULO 12

1. Dado que el rasgo es más frecuente en varones que en mujeres, deducimos que el umbral es inferior en las mujeres que en los varones. Por tanto, un padre afectado presenta un mayor riesgo de tener hijos afectados que una madre afectada. El riesgo de recurrencia es más elevado en las hijas que en los hijos.
2. Para un rasgo multifactorial, el riesgo de recurrencia desciende con rapidez en los familiares más remotos de un probando (tal como se indica en la tabla 12-2). En cambio, para un gen autosómico dominante, el riesgo de recurrencia es un 50% inferior con cada grado de parentesco, en reflejo del coeficiente de parentesco (v. cap. 4). Recuérdese que los familiares de primer grado (padres, hijos y hermanos) tienen el 50% del DNA en común porque descienden de los mismos ancestros, los familiares de segundo grado (tíos y sobrinos, abuelos y nietos) tienen un 25% del DNA en común, etc. Así, para un genotipo causante de enfermedad con una penetrancia del 10%, el riesgo de recurrencia se obtiene multiplicando la penetrancia por el porcentaje de DNA común de los familiares: 5% ( $10\% \times 50\%$ ) para los familiares de primer grado, 2,5% ( $10\% \times 25\%$ ) para los familiares de segundo grado, 1,25% ( $10\% \times 12,5\%$ ) para los familiares de tercer grado, etc. Además, si la enfermedad es multifactorial, el riesgo de recurrencia debe incrementarse en las poblaciones en las cuales la enfermedad es más frecuente. Normalmente no hay relación entre la frecuencia de la enfermedad y el riesgo de recurrencia para una enfermedad autosómica dominante.
3. (1) El genotipo causante de la enfermedad puede tener una penetrancia reducida debido, por ejemplo, a factores ambientales. (2) Podría haberse producido una mutación somática después de la separación del embrión, de manera que un gemelo está afectado por el trastorno y el otro no.
4. Estos resultados implican que los factores ambientales comunes están incrementando las correlaciones entre hermanos, porque los hermanos tienden a tener un ambiente común mayor que los padres y los hijos. La correlación de los cónyuges refuerza la interpretación del efecto ambiental común, aunque también es posible que las personas con valores de grasa corporal similares se casen preferentemente entre sí.

## CAPÍTULO 13

1. La sensibilidad de la prueba es del 93% (se detectaron 93 de los 100 casos de enfermedad). La especificidad es del 99% (se identificaron correctamente 98.900 de 99.900 neonatos). El valor predictivo positivo es del 8,5% (93 de los 1.093 neonatos con resultados positivos).



- tenían la enfermedad). La tasa de falsos positivos es del 1% ( $1 - \text{especificidad}$ , o 1.000 de 99.900), y la tasa de falsos negativos es del 7% ( $1 - \text{sensibilidad}$ , o 7 de 100).
2. Dado que el individuo 3 es homocigótico para el alelo de 5 kb, deducimos que el gen de la enfermedad se encuentra en el mismo cromosoma que el alelo de 5 kb en ambos progenitores. Así, el individuo 6, que heredó ambas copias del alelo de 5 kb, también heredó ambas copias del gen de la PKU y está afectado.
  3. El gen de la *NF1* se encuentra en el mismo cromosoma que el alelo 1 en el padre afectado. Así, el individuo 6, que heredó el alelo 2 de su padre, debería estar afectado. Obsérvese que nuestro grado de confianza en las respuestas de la pregunta 2 y la pregunta 3 depende del grado de ligamiento del marcador y los loci de la enfermedad.
  4. El emparejamiento de la generación I es no informativo, así que no podemos determinar la fase de ligamiento de la mujer de la generación II. Por tanto, la estimación del riesgo de su hija no puede ser superior a la cifra habitual del 50% que se emplea para los genes de enfermedades autosómicas dominantes. La exactitud diagnóstica podría mejorar analizando otro marcador, más polimórfico (p. ej., un STRP, que tendría más probabilidades de permitir la definición exacta de la fase de ligamiento).
  5. Las principales ventajas de la amniocentesis son una menor tasa de pérdida fetal (aproximadamente el 0,55 frente al 1-1,3% de la BC) y la posibilidad de realizar un análisis de la AFP para detectar defectos del tubo neural. La BC ofrece las ventajas de un diagnóstico en un momento anterior del embarazo y de un diagnóstico analítico más rápido. El diagnóstico mediante BC puede ser complicado debido al mosaicismo confinado a la placenta, y hay algunos indicios de asociación entre BC temprana (antes de 10 semanas después de la FUR) y anomalías por reducción de las extremidades.
  6. La enfermedad de Huntington es un mal candidato para la terapia génica de sustitución porque está causada, al menos en parte, por una mutación de ganancia de función. Así, es improbable que la inserción de un gen corrija el trastorno. Sería un mejor candidato para la terapia antisentido, con ribozimas o RNAi, en las cuales se inactivaría el producto génico defectuoso. Una consideración adicional es que este trastorno afecta sobre todo a las neuronas, que son relativamente difíciles de manipular o tratar. No obstante, el hecho de que la enfermedad de Huntington tenga una edad de inicio tardía es alentador, porque la identificación de la acción del gen de esta enfermedad podría llevar a una farmacoterapia que bloquee los efectos del producto génico antes de que se produzcan daños neuronales.
- elevado de experimentar una respuesta adversa grave al fármaco. Podrían evitarse los fármacos en los que se prevea una menor eficacia o con probabilidades de causar un acontecimiento adverso. Por ejemplo, una persona con un riesgo alto predicho de diabetes podría someterse a pruebas de detección de hiperglucemia con mayor frecuencia, iniciar antes una dieta médica y recibir un tratamiento más agresivo para la intolerancia a la glucosa.
2. Las personas con el mismo tipo de cáncer podrían responder de manera diferente al tratamiento porque las anomalías genéticas de sus tumores son distintas o debido a las diferencias, por ejemplo, del metabolismo de los fármacos quimioterapéuticos.
  3. Tradicionalmente, la raza se ha empleado para clasificar grandes grupos de individuos y es reflejo del origen geográfico, la lengua y diversos atributos culturales que describen un grupo (p. ej., nativos americanos o personas del sur de Asia). La ascendencia hace referencia a los orígenes geográficos, históricos o biológicos de los antepasados de la persona y puede ser compleja en cada individuo.
  4. La información genética sobre la ascendencia de una persona puede influir en su percepción de su identidad biológica o cultural. Por ejemplo, algunas personas que se identifican como afroamericanos han intentado encontrar las regiones geográficas concretas del África subsahariana donde vivieron algunos de sus antepasados. En algunos casos, esta información indica poblaciones específicas, y por tanto vínculos culturales, con los que el individuo podría identificarse. Por otro lado, en ocasiones la información genética indica que una persona tiene poca o ninguna ascendencia biológica de las poblaciones con las que se identifica. En última instancia, cada persona pertenece a muchas poblaciones diferentes y tiene múltiples identidades —sociales, económicas, religiosas— y la información sobre la ascendencia genética ofrece pocas perspectivas sobre quiénes son, pero sí cierta información sobre de dónde vinieron.
  5. Ejemplos de polimorfismos que influyen en el metabolismo de los fármacos son las variantes de *CYP2C9* y *VKORC1* que tienen efectos en el metabolismo de la warfarina, un anticoagulante; las variantes de *CYP2D6* que afectan a la biotransformación de los antagonistas  $\beta$ -adrenérgicos, los neurolepticos y los antidepresivos tricíclicos; las variantes de *NAT2* que afectan a la inactivación de la isoniazida, un fármaco usado habitualmente para tratar la tuberculosis; y *G6PD*, que influye en la sensibilidad de la primaquina, un antipalúdico. La respuesta a los bloqueantes  $\beta$  antihipertensores se ha asociado a variantes de los genes que codifican subunidades del receptor  $\beta$ -adrenérgico.
  6. Los posibles obstáculos para el uso de la información genética en la medicina personalizada incluyen la imposibilidad de identificar los factores de riesgo genéticos y ambientales (y sus interacciones) que permiten la predicción exacta del riesgo clínicamente significativo; la ausencia de datos que demuestren que la evaluación del riesgo individual mejora la exactitud diagnóstica y el resultado del tratamiento; la ausencia de tecnologías que permitan una evaluación rentable del genoma de un

## CAPÍTULO 14

1. La información genética puede emplearse para evaluar el riesgo de una persona de sufrir una enfermedad y su respuesta al tratamiento. Esto permitiría alentar a las personas con un riesgo elevado de una enfermedad a modificar su estilo de vida para reducir el riesgo. De igual modo, la información genética puede utilizarse para predecir la respuesta de una persona al tratamiento y determinar si presenta un riesgo

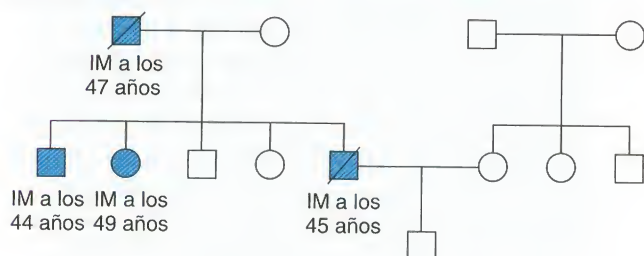


individuo; la construcción de infraestructura que permita a los clínicos acceder a los datos referentes al riesgo, interpretar la información del riesgo y explicar a los pacientes las estimaciones del riesgo a los pacientes; y la necesidad de directrices y políticas sobre cómo debe usarse la información de la evaluación en las aplicaciones clínicas y de investigación.

7. El uso de las variantes genéticas individuales para predecir el riesgo de enfermedad o la respuesta a agentes farmacológicos puede considerarse la práctica de la medicina genética, mientras que la evaluación de la acción de numerosos genes al mismo tiempo para predecir el riesgo de enfermedad o la respuesta a los fármacos caracteriza la medicina genómica.
8. Posibles usos de los datos genómicos completos de un individuo son el cribado de errores congénitos y del metabolismo en los neonatos (esto es, cribado neonatal), la detección de portadores de trastornos genéticos (p. ej., drepanocitosis, fibrosis quística), la evaluación del riesgo de enfermedades comunes, la predicción de los fármacos que podrían influir en el riesgo de sufrir un acontecimiento adverso grave y la identificación forense.

## CAPÍTULO 15

1. En la familia de Allen hay varios individuos que han sufrido infartos de miocardio a una edad relativamente joven. La genealogía indica que en esta familia se *puede* estar segregando un gen autosómico dominante que predispone a sus miembros a enfermedad cardíaca, que podría estar causada por hipercolesterolemia familiar autosómica dominante u otro trastorno del metabolismo lipídico. Debe animarse a Allen a someterse a un análisis para comprobar sus valores de lípidos séricos (colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos). Si su concentración de LDL es anormalmente elevada, puede que sea necesaria una intervención (p. ej., modificación de la alimentación, hipocolesterolemiantes).



2. Basándose en el hecho de que los dos hermanos de Mary y un tío estaban afectados, podemos estar bastante seguros de que su madre es portadora del gen de la DMD. (Si sólo hubiera estado afectado un hermano de Mary, tendríamos que considerar la posibilidad de que se debiera a una mutación nueva.) Si la madre de Mary es portadora, hay una probabilidad de  $1/2$  de que Mary sea portadora. Como vimos en el capítulo 5, una mujer portadora transmitirá el gen de la enfermedad a la mitad de sus hijos,

de media. Así, la probabilidad de que uno de sus hijos esté afectado por la DMD es  $1/2 \times 1/2 = 1/4$ . La prueba de la creatinina aporta información adicional. Podemos definir el cálculo bayesiano como sigue:

	Mary es portadora	Mary no es portadora
Probabilidad previa	$1/2$	$1/2$
Probabilidad condicional de que su CK esté en el percentil 95	$2/3$	0,05
Probabilidad conjunta	$1/3$	0,025
Probabilidad posterior	0,93	0,07

Debemos tener claro que la probabilidad condicional de que sea portadora, suponiendo un valor de la CK por encima del percentil 95, es de  $2/3$ . La probabilidad de que *no* sea portadora con este valor de CK debe ser 0,05, porque sólo el 5% de los valores de CK en las personas normales están situados por encima del percentil 95. Por tanto, la información obtenida de la prueba de la CK ha incrementado la probabilidad de que Mary sea portadora de  $1/2$  a 0,93. Dado que la probabilidad de que transmita el gen de la DMD a sus hijos varones es de  $1/2$ , la probabilidad de tener un hijo varón afectado aumenta de 0,25 a 0,47. En la actualidad, es probable que pruebas adicionales, como el cribado de mutaciones de DMD y la realización de un análisis de la distrofina, arrojará información aún más precisa.

3. La probabilidad previa de que Bob haya heredado el gen de su padre es  $1/2$ . Dado que el 85% de los portadores del gen manifiestan síntomas antes de los 51 años si han heredado el gen del padre afectado, la probabilidad de que Bob tenga 51 años de edad y no esté afectado, suponiendo que haya heredado el gen, es 0,15. Las probabilidades pueden definirse como en la tabla de abajo. En este ejemplo, la incorporación de la información de la edad de inicio redujo la probabilidad de que Bob haya heredado el gen desde el 50% hasta sólo el 13%. Con la clonación del gen de la enfermedad de Huntington (EH), probablemente Bob se sometería a una prueba diagnóstica de DNA para determinar con certeza si ha heredado una mutación repetida expandida de su padre.

	Bob es portador del gen de la EH	Bob no es portador del gen de la EH
Probabilidad previa	$1/2$	$1/2$
Probabilidad condicional de que Bob sea normal a la edad de 51 años	0,15	1
Probabilidad conjunta	0,075	$1/2$
Probabilidad posterior	0,13	0,87



# GENÉTICA MÉDICA

## CUARTA EDICIÓN

Lynn B. Jorde, PhD;  
John C. Carey, MD, MPH;  
y Michael J. Bamshad, MD

La obra cubre de forma completa los conceptos centrales de la genética y sus aplicaciones clínicas, lo que prepara al lector para llevar los principios a la práctica. Las ayudas para el estudio, que incluyen preguntas de revisión, resúmenes y un glosario detallado, refuerzan la comprensión de los conceptos clave y su aplicación a cualquier trastorno genético.

**Explore el papel de la genética en la medicina con estas novedades de la cuarta edición:**

- El empleo del color en el diseño, que ayuda a resaltar los conceptos importantes para facilitar el aprendizaje y la retención del contenido.
- **Un nuevo capítulo** sobre genómica y medicina personalizada.
- **Temas de máxima actualidad**, que incluyen los últimos avances en la identificación de genes, la genética de enfermedades comunes y la terapia génica.
- **Más cuadros con Comentarios clínicos**, que cubren el diagnóstico y el tratamiento de enfermedades genéticas adicionales.
- **Autores expertos reconocidos mundialmente**, que comparten sus años de experiencia con el lector para ofrecerle la información más exacta y exhaustiva posible.

¡Active su acceso a Student Consult en Internet ahora mismo!

Regístrese en [www.studentconsult.com](http://www.studentconsult.com) y acceda a sus herramientas de estudio y aprendizaje (disponibles en inglés).

- Busque los **contenidos completos del libro original en Internet...** y añada sus propias notas y marcapáginas.
- Navegue por la **galería de imágenes**.
- Siga los **enlaces** al contenido de las obras para establecer relaciones entre disciplinas.
- Acceda a las obras de referencia.

Prohibido maltratar el Código de barras (bajo sanción)



27193-73025-02